



**HAL**  
open science

# Création et exploitation d'une base de données sur les tumeurs du rein de l'adulte

Valentin Arnoux

► **To cite this version:**

Valentin Arnoux. Création et exploitation d'une base de données sur les tumeurs du rein de l'adulte. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-00734119

**HAL Id: dumas-00734119**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00734119>**

Submitted on 20 Sep 2012

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : [thesebum@ujf-grenoble.fr](mailto:thesebum@ujf-grenoble.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



Année 2012



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE  
DIPLOME D'ETAT

# CREATION ET EXPLOITATION D'UNE BASE DE DONNEES SUR LES TUMEURS DU REIN DE L'ADULTE

---

**Valentin ARNOUX**

Né(e) le 08.08.1983 à Montréal (CANADA)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE\*

**Le 17 septembre 2012**

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury : M. Le Professeur Jean-Jacques RAMBEAUD

Membres : M. Le Professeur Christian COULANGE  
M. Le Professeur Jean-Luc DESCOTES (Directeur de Thèse)  
M. Le Docteur Jean-Alexandre LONG  
Mme. Le Docteur Lamia BENZAADI

*\*La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

## **Aux membres du jury**

*Monsieur le Professeur Jean-Jacques Rambeaud, Président du jury et Chef du Service d'Urologie et Transplantation Rénale du CHU de Grenoble ; merci pour votre confiance, votre soutien, votre dynamisme et votre enthousiasme constants qui font du 14<sup>e</sup> étage un lieu où il fait bon travailler ...*

*Monsieur le Professeur Christian Coulange, Chef du Service d'Urologie et Transplantation Rénale de l'Hôpital de La Conception, vous me faites l'honneur de siéger dans ce jury ; merci pour votre accueil à Marseille au sein de votre équipe et pour m'avoir donné goût à l'urologie lors de mon passage en tant qu'externe il y a 5 ans ...*

*Monsieur le Professeur Jean-Luc Descotes, Directeur de thèse ; merci pour votre aide dans ce travail, pour votre confiance et pour votre enseignement avec cette rigueur scientifique et chirurgicale qui m'accompagnera durant toute ma carrière ...*

*Madame le Docteur Lamia Bensaadi ; merci d'avoir accepté de siéger dans ce jury d'urologues, de juger ce travail et de t'être impliquée dans nos travaux sur les tumeurs rénales. J'espère que nous aurons l'occasion de reprendre et de développer de nouveaux projets avec toi ...*

*Monsieur le Docteur Jean Alexandre Long, je te dois beaucoup pour ce travail ; merci pour ton amitié et ta confiance, ta disponibilité sans pareil, ton dynamisme scientifique et chirurgical, toujours plein de motivations ... surtout ne change rien !*

*A Papi,*

*A Mamie, Grany et Papichel,*

*A Maman et Papa, pour votre soutien inconditionnel depuis le début, dans les meilleurs moments et les plus difficiles, et pour votre générosité. Sans vous, ces onze années n'auraient pas été possibles, merci infiniment ...*

*A Martin, toujours disponible pour un service ou un moment de détente ... merci pour ton aide matérielle et morale, je t'attends pour de prochains voyages vers de nouveaux sommets et te souhaite tout le bonheur que tu mérites ...*

*A Félix, Alix et Augustin, la petite famille lyonnaise, pour votre appui et votre discrétion, merci de votre présence ... je vous souhaite le meilleur pour les années à venir avec le p'tit bout-de-chou et pour tous vos projets !!*

*A Marie-Souéli, je suis fier de t'avoir pour sœur, j'espère que tu trouveras ce que tu cherches et je crois que tu sais déjà où me joindre pour des conseils médicaux ...*

*A Théo, Soheil et Noa, pour votre joie de vivre et votre innocence qui m'ont aidé à passer les caps difficiles, gardez votre bonne humeur et profitez pleinement de cette vie qui s'offre à vous ...*

*A Marie et Fred, Jeanne et Zoé, je crois que je ne saurais pas trouver les mots pour exprimer toute ma reconnaissance, merci pour votre amitié, votre disponibilité et votre soutien sans condition ... Vaval vous souhaite plein de bonheur à tous les 4 (et Maurice), en espérant encore de nombreux moments de rigolades avec votre merveilleuse « petite » famille !*

*A Etienne, pour ta présence, ta bonne humeur, ta philosophie de vie et tous ces supers moments passés avec toi ... Ce qui est dommage, c'est que tu n'ais jamais eu le mot pour rire ... Merci Cousin !*

*A Lucie, cousinette adorée avec tant de points communs, merci pour ton écoute et tes conseils, je te souhaite du fond du cœur tout plein de bonheur!*

*A Maëlle (et Thomas), Marine, Paul, Tobie, Timothée, Siméon, Mathis, Thibault, Damien, Juliette, Clémentine, Arthur, Pierre-Emmanuel, Marie-Astrid, Baptiste, Mathilde, Thibault et Arthur, tous mes « petits » cousins adorés, pour toutes les cousinades et autres retrouvailles familiales, vivement la prochaine !*

*A Edouard, toujours un plaisir de te retrouver comme si on ne s'était jamais quitté, pour une partie de pêche, une binouze, ou juste comme ça ... j'espère à très vite mon vieux !*

*A Pauline, pour ton amitié ces onze années, pas toujours facile de se croiser, mais tu sais que je serai toujours là pour toi comme tu l'es pour moi ...*

*A Jojo, collègue de sciences humaines et surtout ami entre Marseille et Grenoble, au plaisir de te retrouver dès mon retour pour une p'tite grimette !*

*A Anne-Sophie, my friend depuis si longtemps, dommage que l'on ne puisse pas se voir plus souvent, en espérant que le futur nous permette de partager un peu plus de ces moments qui nous ont rapprochés ...*

*A Marion et Romain, merci pour votre amitié ces années d'externat et votre accueil marseillais il y a onze ans et il y a 6 mois comme si seulement quelques jours s'étaient écoulés ... en espérant vous voir plus souvent après mon 2<sup>e</sup> départ !*

*A Caroline, merci « Chef » pour tous ces moments au 14<sup>e</sup> qui n'auraient pas été pareils sans toi, pour ton amitié, j'espère avoir l'occasion de retravailler avec toi et tout simplement de te retrouver pour un apéro bureau ou un p'tit Banyuls !*

*A Gaëlle, Carole, Cécilia, Marine et Alexis, les copains urologues confirmés, au plaisir de vous retrouver en tant que collègues ou amis, je vous souhaite bonheur et réussite !*

*A Walter, Virginie, Bogdan, Alex, Majed, Marc, Leslie, Franz, Anne-Laure, Seb, Jérôme, Pierre-Alex, PY, Romain, Valéria, Alexis, Arnaud, Aude-Claire, Jacques, Julia, Alice, Thibault et Thomas, co-internes grenoblois, nantais, lyonnais, clermontois, caennais, chambériens ou marseillais, pour chacun des semestres passés avec vous, j'espère avoir été à la hauteur !*

*A Mélissa, Florie, Margaux, Nathalie, Anne-Laure et Mathieu, les collègues annéciens, pour ces 6 supers mois avec chacun de vous dans le monde de la gynécologie, au plaisir de vous revoir très bientôt !!*

*Au Docteur Nicolas Terrier, pour tes conseils, ton aide informatique et tes enseignements, le jeune Padawan que je suis n'est pas prêt d'oublier que les veines lombaires c'est comme les flics, les témoins de Jehova et les couilles ...*

*Au Docteur Bernard Boillot, pour ta confiance, ta philosophie, tes conseils (surtout pour savoir qui ne pas emmener en vacances ...), et ton remède miracle : un café, un verre d'eau froide et un suppo ...*

*Au Docteur Damien Chambade, pour m'avoir fait partager tes connaissances, pour ton aide et ta discrétion, j'espère ne pas avoir fait parti de « tous ces connards » !*

*Aux Docteurs Julio Abba, Olivier Risse, Irène Morra, David Voirin, Giacco Mulieri, mes supers chefs du 12<sup>e</sup>, pour vos enseignements chirurgicaux et votre amitié dès mon premier semestre d'internat ...*

*Aux Professeurs Jean-Luc Magne et Carmine Sessa, pour vos enseignements chirurgicaux et plus particulièrement en vasculaire, et pour m'avoir montré rigueur et technicité ...*

*Aux Docteurs Hélène Blaise, Caroline Ducos, Emmanuel Cochet, pour votre amitié, votre confiance et tous les bons moments passés avec vous tous au 10<sup>e</sup> ...*

*Aux Docteurs Eric Montbarbon, Emmanuel Beaudoin et Christian Vasile, pour mes 6 mois à Chambéry et m'avoir fait apprécier le monde de la charpenterie de haut vol ...*

*Aux Docteurs Didier Tardif, Sébastien Blanc « Blanchounet », Béatrice Rapp « Rappounette », Suzanne Braig, Charles Bérard et Jean-Baptiste Guilbert, pour m'avoir fait redécouvrir cette très belle spécialité qu'est la gynécologie-obstétrique, pour votre amitié et votre confiance durant 6 des meilleurs mois de ces dernières années ...*

*Aux Docteurs Olivier Skowron, Alexandre Gignoux et Christophe Valignat pour les moments chirurgicaux et votre amitié durant mes 6 mois annéciens ...*

*Aux Professeurs Eric Lechevallier et Gilles Karsenty, pour m'avoir offert un autre regard sur notre spécialité, une rigueur scientifique, pour votre enseignement, votre amitié et votre confiance durant ces 6 mois à la Conception ...*

*Aux Docteurs Véronique Delaporte, Pierre-Olivier Faïs, Sarah Gaillet et Arnaud Monges, pour votre amitié, votre accueil, tous les excellents moments marseillais au boulot ou à l'extérieur, j'espère avoir l'occasion de vous revoir également dans mon environnement alpin ...*

*Aux équipes paramédicales du service d'urologie et de la consultation du 14<sup>e</sup> étage, du bloc urologie, du 6<sup>e</sup> Sud, du bloc opératoire de la Conception et à l'ensemble des Sages-femmes du service de gynécologie-obstétrique du CHRA, pour votre confiance, votre amitié et tous les très bons moments passés avec vous ...*

*A Marianne et Eric, aux secrétaires du 14<sup>e</sup>, Laetitia, Agnès, Tiphaine, Graziella et Sophie, pour votre gentillesse, votre humour et votre aide de chaque instant (notamment pour les « quelques dossiers » sortis pour ce « petit travail » ...) !*

*Et pour leur aide et leur amitié :*

*A Chantal Kaiser, laboratoire Pfizer ; Nadège Da Cruz, laboratoire Ipsen ; Jean-Michel et Nadine Durif, laboratoire Sanofi-Aventis ; Laure Maldera, laboratoire Pierre Fabre ; Patrick Jarrier, laboratoire Leo-Pharma ; Sandrine Massacrier, laboratoire AMS et Jean-Paul Misslin, laboratoire Astellas.*



Année 2012



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE  
DIPLOME D'ETAT

# CREATION ET EXPLOITATION D'UNE BASE DE DONNEES SUR LES TUMEURS DU REIN DE L'ADULTE

---

**Valentin ARNOUX**

Né(e) le 08.08.1983 à Montréal (CANADA)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE\*

**Le 17 septembre 2012**

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury : M. Le Professeur Jean-Jacques RAMBEAUD

Membres : M. Le Professeur Christian COULANGE  
M. Le Professeur Jean-Luc DESCOTES (Directeur de Thèse)  
M. Le Docteur Jean-Alexandre LONG  
Mme. Le Docteur Lamia BENZAADI

*\*La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

# Sommaire

---

I.	Introduction.....	11
II.	Contexte scientifique.....	12
1.	Données générales sur les tumeurs du rein.....	12
2.	Problématiques en 2012 .....	13
1.	Populations à risque et hérédité .....	13
2.	Place de la biopsie des tumeurs rénales .....	15
3.	Chirurgie partielle pour tumeur rénale et traitements ablatifs .....	15
4.	Surveillance active .....	16
5.	Place des traitements anti-angiogéniques et stratégie thérapeutique chez le patient métastatique .....	16
3.	La place particulière des tumeurs du rein au CHU de Grenoble .....	17
III.	Objectifs de la base de données Tumeurs du Rein au CHU de Grenoble .....	19
1.	Une base de données .....	19
2.	Etudes uni et multicentriques .....	19
3.	Recherche translationnelle et tumorotheque.....	20
IV.	Création du masque de saisie des données .....	21
1.	Choix du système de gestion.....	21
2.	Sources d'informations .....	21
3.	Choix des rubriques.....	22
4.	Masque de saisie des données.....	22
5.	Protection des données.....	23
V.	Critères d'inclusion et recueil des données patients .....	24
1.	Critères d'inclusion des patients dans la base de données.....	24
2.	Sources d'informations rétrospectives .....	25
1.	Département de l'Information Médicale (DIM) du CHU de Grenoble .....	25
2.	Cristal-Net.....	26
3.	Dossier patient .....	26
4.	Données anatomopathologiques.....	26
3.	Sources d'informations prospectives .....	26
1.	Cristal-Net.....	27
2.	Fiches de consultation.....	27

3.	Centre de Coordination en Cancérologie (3C) du CHU de Grenoble .....	27
VI.	Formalités administratives .....	28
1.	Fiche d'information des patients .....	28
2.	Déclaration à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) .....	28
3.	Accord d'un comité d'éthique .....	29
4.	Consentement du patient à la tumorothèque des Tumeurs du Rein .....	29
VII.	Illustration de la base de données sur la période du 1er Janvier 2000 au 31 Décembre 2011	30
VIII.	Exploitation de la base de données.....	46
1.	Carcinomes à cellules rénales : épidémiologie, stratégie thérapeutique et impact sur la survie .....	46
2.	Evaluation des scores néphrométriques (RENAL NS et PADUA) .....	58
1.	Validation externe du score RENAL.....	58
2.	Etude comparative du RENAL NS et du score PADUA.....	60
3.	Tumeurs bilatérales du rein .....	74
4.	Néphrectomie partielle et thermoablation pour tumeur rénale .....	84
1.	Néphrectomie partielle et agents hémostatiques .....	84
2.	Radiofréquence et néphrectomie partielle pour tumeur rénale .....	92
5.	Formes histologiques particulières de carcinomes rénaux.....	103
1.	Carcinomes rénaux à translocation Xp11.2.....	103
2.	Carcinomes à contingent sarcomatoïde.....	112
6.	Bio-marqueurs des carcinomes rénaux à cellules claires.....	114
IX.	Conclusion .....	115
X.	Annexes.....	117
XI.	Références.....	129

# I. Introduction

---

Les tumeurs du rein étaient en 2011 la cinquième cause de tumeur solide de l'homme et la deuxième en urologie après les cancers de la prostate. L'incidence était estimée en 2011 à 11080 nouveaux cas en France selon l'institut national de veille sanitaire [1].

Même si la prise en charge de ces tumeurs est principalement urologique, de la prévention au suivi, la coordination de nombreuses spécialités telles que les radiologues, les biologistes, les anatomopathologistes, les généticiens ou les oncologues est nécessaire. Par ailleurs, depuis plus de 10 ans, les données épidémiologiques, démographiques, histopathologiques et surtout la prise en charge thérapeutique des tumeurs du rein ont beaucoup évolué.

Ces éléments nécessitent un recensement pluridisciplinaire de l'ensemble des données concernant ces tumeurs dans la population pour initier et développer des travaux permettant d'adapter la prise en charge globale de ces patients.

Notre objectif a été de rapporter le développement d'une base de données unicentrique des tumeurs du rein de l'adulte prises en charge au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble à partir de Janvier 2000 et les exemples d'exploitations qui en ont résulté.

## II. Contexte scientifique

---

### 1. Données générales sur les tumeurs du rein

L'incidence du cancer du rein était en 2011 d'environ 11080 nouveaux cas, soit 3% des tumeurs de l'adulte en France, selon l'Institut national de veille sanitaire [1]. Sa prévalence en Europe était d'environ 3,4 cas pour 100 000 personnes. L'incidence était en constante augmentation, depuis plusieurs années en Amérique du Nord et en Europe, mais un ralentissement voir un arrêt de la progression semble se manifester [2, 3].

Le cancer du rein a un pic d'incidence chez les personnes entre 60 et 70 ans, mais il n'est pas rare de le rencontrer avant 40 ans. Il touche majoritairement les hommes avec un sexe ratio homme/femme évalué entre 1,5 et 3 [2-5].

Il existe des facteurs de risque reconnus de cancer du rein, facteurs de risques généraux de cancer comme le tabac ou l'obésité, ou plus spécifiques du rein avec l'hypertension artérielle, la dialyse et les syndromes génétiques (Maladie de Von-Hippel-Lindau, le carcinome rénal papillaire héréditaire, le syndrome de Birt Hogg Dube ...).

Histologiquement, les tumeurs se développant sur le rein sont très variées et elles peuvent être bénignes ou malignes. L'Organisation mondiale de la santé a établi en 2004 la dernière classification histologique des tumeurs du rein mais depuis d'autres types ont été rajoutés [6]. Les tumeurs malignes représentent environ 80% des tumeurs rénales.

A ce jour, près de la moitié des tumeurs du rein sont découvertes fortuitement sur une imagerie abdominale [7]. Le symptôme le plus fréquent est l'hématurie macroscopique. Cependant, il existe une multitude de symptômes non spécifiques pouvant conduire au diagnostic, comme les douleurs ou pesanteurs lombaires, l'asthénie ou l'amaigrissement [2]. Entre 10 et 40% des cancers du rein sont métastatiques au diagnostic avec pour principales localisations le poumon, le foie et l'os [8, 9].

Les tumeurs du rein sont classées selon leur localisation et leur développement dans la dernière classification TNM datant de 2009 [10-12].

Le traitement des cancers du rein repose principalement sur la néphrectomie. Le contrôle locorégional peut consister en une exérèse élargie du rein et de la tumeur ou une exérèse limitée à une partie du rein ou à la tumeur (Néphrectomie partielle, tumorectomie). Les voies d'abord sont variées avec la laparotomie classique, la coelioscopie ou la chirurgie robot-assistée [13-15]. Depuis la fin des années 90, des techniques d'ablation se sont développées en parallèle de la chirurgie avec la radiofréquence, la cryothérapie ou encore les micro-ondes qui sont à l'étude [16]. La simple surveillance active est à mettre en balance avec l'ensemble de ces traitements, pour certaines indications [17, 18]. Les thérapies systémiques complémentaires aux traitements locorégionaux ou exclusives reposaient depuis de nombreuses années sur l'immunothérapie (Interleukine 2, Interféron) mais le développement des traitements anti-angiogéniques depuis le milieu des années 2000 a considérablement modifié la prise en charge [9, 19-21].

Le suivi, après traitement d'un cancer du rein, repose sur une surveillance clinique pluriannuelle associée à un examen d'imagerie abdominale pouvant aller jusqu'à 10 ans [14, 22, 23].

## **2. Problématiques en 2012**

### **1. Populations à risque et hérédité**

Les formes héréditaires de tumeurs du rein concerneraient 1 à 4% des cas. Certains paramètres doivent alerter comme l'âge de découverte précoce, la bilatéralité et/ou la multifocalité. A l'heure actuelle, le principal problème consiste à reconnaître les patients à risque pour leur proposer une consultation oncogénétique [24]. Il est impératif d'adapter

suivi, traitement individuel et familial chez ces patients à risques, notamment avec une prise en charge favorisant au maximum la préservation néphronique [25].

La forme la plus connue est le carcinome rénal héréditaire à cellules claires dans la maladie de Von-Hippel-Lindau (VHL), à transmission autosomique dominante. La mutation causale concerne le gène VHL situé sur le chromosome 3 (3p25-p26). Une consultation d'oncogénétique et typage doit être proposée au patient ainsi qu'aux membres de sa famille en cas de tumeur évoquant une maladie VHL, devant un carcinome à cellules claires bilatéral ou multiple, à début précoce avant 40 ans surtout en cas de forme kystique [24].

Il existe de nombreux autres syndromes ou maladies prédisposant à une tumeur rénale dont les principaux sont rapportés dans le **tableau 1**.

Syndrome	Gène en cause et localisation	Type de tumeurs rénales	Principales autres localisations tumorales
<b>Maladie Von-Hippel-Lindau</b>	VHL, 3p25-26	Carcinomes à cellules claires : solides ou kystiques, multiples, bilatéraux, avant 40 ans	Hémangioblastomes rétinien et cervelet, phéochromocytomes, Tumeurs kystiques et endocrines du pancréas
<b>Carcinomes héréditaires tubulo-papillaires</b>	MET, 7q31	Carcinomes tubulo-papillaires type 1, multiples et bilatéraux	Aucune
<b>Cancer du rein héréditaire commun familial à cellules claires</b>	Inconnu	Carcinomes à cellules claires solitaires, bilatéraux, multiples, avant 40 ans	Aucune
<b>Syndrome de Birt-Hogg-Dubé</b>	FLCN (BHD), 17p11.2	Carcinomes à cellules oncocytaires, oncocytomes, carcinomes chromophobes,	Lésions cutanées, polypes et cancers du colon
<b>Sclérose Tubéreuse de Bourneville</b>	TSC1, 9q34	Angiomyolipomes principalement, parfois carcinomes à cellules claires, oncocytomes	Angiofibromes faciaux, fibromes sublinguaux, lymphangioliéomyomatose
	TSC2, 16p13.3		

**Tableau 1 – Principaux syndromes avec tumeurs rénales héréditaires**

## **2. Place de la biopsie des tumeurs rénales**

Selon les dernières recommandations françaises et européennes, la biopsie d'une tumeur du rein est recommandée en cas de contexte de cancer extra-rénal (primitif ou métastases), de cancer du rein inextirpable, de cancer métastatique, avant traitement ablatif, pour les patients avec des comorbidités notables (discuter de la surveillance active) et pour les tumeurs sur rein unique où la chirurgie partielle est à risque de complications [14, 15]. La place de la biopsie est discutée pour les petites tumeurs rénales solides de moins de 4 cm pouvant relever d'un traitement par une chirurgie partielle d'emblée. Peu morbide, la biopsie rénale semble fiable pour prédire le type histologique mais est remise en cause pour prédire le grade de Furhman [26-28].

## **3. Chirurgie partielle pour tumeur rénale et traitements ablatifs**

En 2011, la néphrectomie partielle était le traitement recommandé des tumeurs rénales de moins de 7 cm (cT1) [14, 15]. La préservation néphronique est par ailleurs impérative en cas de tumeurs multiples (ou patients à risque), tumeurs bilatérales et dans un contexte d'insuffisance rénale [16]. La place de la chirurgie partielle est discutée pour les lésions localisées au rein de plus de 7 cm (cT2) et fait actuellement l'objet de plusieurs travaux [29-31].

Avec le développement des traitements ablatifs des tumeurs rénales (Radiofréquence et cryothérapie principalement, micro-ondes), la technique de prise en charge des petites tumeurs rénales doit être discutée afin de proposer, en fonction des patients et de leurs tumeurs, le traitement le moins morbide, avec les meilleurs résultats carcinologiques et fonctionnels [16, 32].

La place de ces traitements, avec un objectif de préservation néphronique maximale et des indications parfois communes, est à adapter pour chaque patient en fonction des caractéristiques de celui-ci et de sa tumeur.

#### 4. Surveillance active

Devant la découverte croissante des petites lésions rénales chez des sujets associant des comorbidités significatives, la place de la surveillance active de ces lésions doit être discutée, afin de ne pas entraîner un sur-traitement des tumeurs rénales. La surveillance active des petites tumeurs rénales (moins de 4 cm) peut se justifier par la stabilité sur l'imagerie de 25 à 35% des lésions et une croissance moyenne de 0,28 cm/an [14, 17, 18]. Cependant, 1% de ces petites masses rénales sont métastatiques [33]. Chez ces patients, la biopsie tumorale doit également prendre sa place dans la discussion sur la prise en charge, sachant que 20 à 30% de ces tumeurs sont d'histologies bénignes. La principale difficulté réside dans la sélection des sujets à qui proposer la surveillance et l'adhésion du patient à cette stratégie.

#### 5. Place des traitements anti-angiogéniques et stratégie thérapeutique chez le patient métastatique

Avant l'apparition des traitements anti-angiogéniques en 2005, la survie des patients métastatiques a été démontrée comme améliorée par une exérèse de la lésion rénale primitive avant un traitement par immunothérapie. Il n'existe pas d'étude avec un niveau de preuve suffisant à ce jour pour déterminer la place de la néphrectomie avec nouvelles thérapies ciblées [21, 34-36]. Les études en cours (Carmena, Surttime) devraient apporter une réponse dans les prochaines années [37, 38].

De même, la place des anti-angiogéniques en néo-adjuvant d'un traitement chirurgical n'est pas bien évaluée. Des études suggèrent leur utilité pour améliorer la résécabilité des lésions rénales, mais avec des réponses de la tumeur primitive très variables, avec 50 à 70% de répondeurs et seulement 10 à 20% de réduction moyenne [19, 37, 39]. Des études de phase 2 sont en cours avec le sunitinib et le bevacizumab ainsi que le Pazopanib.

Enfin, la place des thérapies ciblées, dans le traitement adjuvant des patients avec une tumeur rénale non métastatique, n'est actuellement pas bien déterminée [39]. Environ 30 à 40% de ces patients développeront des métastases [8]. Un rôle sur la destruction des micro métastases a été suggéré et des études sont en cours dans le domaine (S-Trac, Sorce)[38].

A ce jour, pas moins de 7 nouveaux agents de thérapie systémique ont été mis sur le marché dans le cancer du rein depuis 2005. L'ensemble de ces molécules n'a pas encore été bien évalué [40]. Des études sont en cours mais les résultats ne seront connus que dans plusieurs années et le nombre de patients incluables dans ces études est insuffisant pour l'ensemble des thérapies à évaluer.

### **3. La place particulière des tumeurs du rein au CHU de Grenoble**

Les tumeurs du rein tiennent, de longue date, une place particulière au sein du service d'Urologie et Transplantation Rénale au CHU de Grenoble. De nombreux travaux divers et variés sur le sujet ont été rapportés ces 15 dernières années.

En 1997, Monsieur le Professeur Jean-Jacques RAMBEAUD a rédigé avec Mr le Professeur Christian COULANGE le rapport du congrès de l'Association Française d'Urologie (AFU) intitulé « Cancer du Rein ». De même, Monsieur le Professeur Jean-Luc DESCOTES, en parallèle des travaux du Comité de Cancérologie de l'AFU, a rédigé la mise au point sur « Techniques de néphrectomie partielle ouverte pour cancer du rein » en 2009 pour Progrès en Urologie et « Apport de l'imagerie et des biopsies dans le diagnostic des masses solides du rein » dans les Annales d'Urologie en 2006 [41, 42].

De plus, Monsieur le Docteur Jean-Alexandre LONG fait partie depuis plusieurs années du Sous-comité Rein du Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie (CCAFU).

Des travaux de thèses, de publications et de communications orales ont été effectués sur le sujet par les Docteurs Frédéric BOCQUERAZ, Caroline THUILLIER et Alexis ARVIN-BEROD, notamment sur la place des biopsies des tumeurs rénales [27].

# III. Objectifs de la base de données Tumeurs du Rein au CHU de Grenoble

---

## 1. Une base de données

En informatique, une base de données est un lot d'informations stockées dans un dispositif informatique. Les technologies existantes permettent d'organiser et de structurer la base de données de manière à pouvoir facilement manipuler le contenu et stocker efficacement de très grandes quantités d'informations.

La motivation fondamentale de l'organisation des données est de permettre d'effectuer des inférences (requêtes) sur celles-ci, quelque soit le mode d'entrée dans la base, l'information (ou les informations recherchées) et les données déjà disponibles.

## 2. Etudes uni et multicentriques

La base de données permet un accès facilité aux tumeurs du rein prises en charge au CHU de Grenoble. Le principal objectif d'une telle base est de faciliter l'accès aux informations afin de réaliser des études et des publications, présentées sous forme d'abstracts en congrès nationaux et internationaux, des articles originaux ou d'inclure des patients dans des études multicentriques. Un objectif secondaire est d'implémenter la base de données nationale française sur les tumeurs du rein pour développer des études multicentriques.

### **3. Recherche translationnelle et tumorothèque**

La base de données est un moyen de développer les projets de recherche translationnelle entre cliniciens, biologistes, anatomopathologistes et radiologues. Les informations disponibles sont pluridisciplinaires et l'organisation de ces données permet de faire les liens entre les différents protagonistes sur les tumeurs du rein.

La base de données constitue le versant clinique obligatoire à toute donnée biologique et le versant biologique à toute donnée clinique. Elle intègre les informations nécessaires à l'exploitation des prélèvements de la tumorothèque disponible au CHU de Grenoble sur les tumeurs rénales.

# IV. Création du masque de saisie des données

---

## 1. Choix du système de gestion

Le logiciel qui manipule les bases de données est appelé système de gestion de base de données. Il permet d'organiser, de contrôler, de consulter et de modifier la base de données. De nombreux logiciels sont disponibles actuellement dont les plus connus sont Excel®, Access® ou encore FileMaker Pro® [43].

Notre choix s'est porté sur le système de gestion FileMaker Pro, version 6, pour sa facilité d'exploitation, la diversité et l'exhaustivité de ses fonctions, son interactivité avec le système Excel® et son esthétisme.

## 2. Sources d'informations

Les principales sources d'informations, utilisées pour la création du masque de saisie, ont été les recommandations en Onco-Urologie 2007 et 2010 de l'Association Française d'Urologie et les guidelines de l'European Association of Urology (EAU), mises à jour en 2010 [14, 15, 44]. Ces différentes recommandations ont été complétées par les données de la littérature récentes sur les tumeurs du rein avec une recherche PubMed étendue [45].

### 3. Choix des rubriques

Les rubriques ont été sélectionnées pour inclure le maximum de données démographiques, épidémiologiques, pronostiques et clinico-biologiques avec un taux de remplissage de la base de données le plus exhaustif possible. Les différentes rubriques de la base de données ont été regroupées sous forme de plusieurs chapitres :

- Identité du patient (avec la commune de naissance indispensable pour la mise à jour du suivi)
- Epidémiologie : principaux facteurs de risques de tumeur rénale, antécédents cancérologiques, état général du patient
- Clinique, imagerie et biologie : caractéristiques de la tumeur au diagnostic, principales données biologiques entrant dans le pronostic et la prise en charge thérapeutique (Hémoglobininémie, créatininémie, calcémie, LDH sanguins)
- Thérapeutique : données du traitement de la tumeur (Chirurgicales, médicales, instrumentales)
- Anatomopathologie : caractéristiques histopathologiques et stadification tumorale
- Suivi : données de suivi du patient et statut de la maladie (Maladie en rémission, stable, en rechute locale, en progression, décès)
- Recherche et tumorothèque : protocoles thérapeutiques, inclusion d'un prélèvement en tumorothèque, données de la cassette en tumorothèque

### 4. Masque de saisie des données

Le premier masque de saisie des données a été créé en mai 2009, il est régulièrement adapté et mis à jour avec les recommandations et les données de la littérature récente. Il

comporte actuellement 163 rubriques. Une fiche correspond à une tumeur. La dernière version est présentée en **Annexe 1**.

## 5. Protection des données

La base de données Tumeurs du Rein de l'Adulte au CHU de Grenoble n'est pas anonyme mais est protégée par un mot de passe connu de deux personnes uniquement, soumises au secret médical. L'exportation des données se fait de manière anonyme.

La protection des patients a été également assurée par la soumission de la base de données à l'avis d'un comité d'éthique, conformément à la loi Française sur la Recherche Biomédicale et à la déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale Mondiale (VI.3) [46].

# V. Critères d'inclusion et recueil des données patients

---

## 1. Critères d'inclusion des patients dans la base de données

Les patients inclus dans la base de données devaient remplir les critères suivants :

- Avoir une tumeur développée au dépend du rein, bénigne ou maligne, prise en charge après le 1er Janvier 2000,
- Avoir 18 ans révolus au moment de la prise en charge,
- Avoir fait l'objet d'au moins un séjour ou consultation au CHU de Grenoble dans le service d'Urologie et Transplantation Rénale ou dans le service d'Oncologie Médicale,

Ont été exclus de la base de données les patients avec les critères suivants :

- Prise en charge pour une tumeur rénale avant l'âge de 18 ans révolus et/ou avant le 1er Janvier 2000 et/ou sans prise en charge dans les services d'Urologie et/ou d'Oncologie Médicale,
- Tumeur de nature urothéliale,
- Intervention chirurgicale sur une tumeur rénale sans compte rendu anatomopathologique disponible

## 2. Sources d'informations rétrospectives

Le recueil de données des patients a été rétrospectif du 1er Janvier 2000 au 1er Juin 2009.

### 1. Département de l'Information Médicale (DIM) du CHU de Grenoble

Un des rôles du DIM est le recueil, le traitement et l'exploitation des données médicales nécessaires au Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). Nous avons interrogé la base de données DIM afin d'identifier les patients pris en charge au CHU de Grenoble pour une tumeur du rein entre Janvier 2000 et Mai 2009, date de création de la base de données. Les mots clés utilisés pour cette recherche effectuée en « diagnostic principal » et « diagnostics associés » ont été entre autres « Tumeur rein », « cancer rein », « carcinome rénal ».

Les codes utilisés de la Classification Internationale des Maladies Version 10 (CIM 10) modifiée (Disponible sur le site Urofrance) ont été :

- C64 : Tumeur maligne du rein à l'exception du bassinet
- C64-BU : Tumeur bilatérale d'emblée
- C64-CU : Tumeur controlatérale avec traitement
- D097-AU : Cancer in situ du rein
- D300-AU : Angiomyolipome du rein
- D300-BU : Tumeur bénigne du rein
- D410-AU : Tumeur du rein à évolution imprévisible ou inconnue
- D410-BU : Tumeur rénale indéterminée

## **2. Cristal-Net**

Le logiciel Cristal-Net a été développé au CHU de Grenoble durant la période 2000-2006. Il s'agit d'un système d'informations hospitalier qui couvre l'ensemble des métiers qui concourent à la prise en charge du patient. Nous avons utilisé les modules de gestion des rendez-vous et des ressources et de gestion du dossier patient pour des recherches complémentaires aux données du DIM.

## **3. Dossier patient**

Le dossier patient a été utilisé au recueil de l'ensemble des données nécessaires pour compléter les rubriques de la base de données. Nous avons exploité la forme papier et la forme informatisée dans Cristal-Net du dossier patient.

## **4. Données anatomopathologiques**

L'exploitation des données anatomopathologiques saisies par Mesdames les Docteurs Dominique PASQUIER et Lamia BENZAADI a été utilisée de manière complémentaire au logiciel Cristal-Net et au DIM.

## **3. Sources d'informations prospectives**

Le recueil des données des patients est assuré de manière prospective depuis le 1er Juin 2009.

## **1. Cristal-Net**

Les modules de gestion des rendez vous et des ressources et de gestion du dossier patient de Cristal-Net ont également été utilisés pour la création des fiches après le 1er Juin 2009 et la mise à jour des fiches existantes.

## **2. Fiches de consultation**

Pour tout patient avec une tumeur rénale vu en consultation dans le service d'Urologie et Transplantation Rénale, le logiciel de prescription, disponible sur les ordinateurs des salles de consultations, génère de manière automatique une fiche à l'intention du gestionnaire de la base de données. Ces informations collectées, en complément des données Cristal-Net et des dossiers papier, permettent la création et la mise à jour régulière des fiches de la base de données.

## **3. Centre de Coordination en Cancérologie (3C) du CHU de Grenoble**

Les données collectées par le Centre de Coordination en Cancérologie, notamment au cours des Réunions de Concertations Pluridisciplinaires (RCP), et les mises à jour effectuées par Mesdames les Docteurs Pascale GUILLEM et Pascale BONNET contribuent à la mise à jour régulière de la base de données, principalement des données épidémiologiques et du suivi des patients.

# VI. Formalités administratives

---

## 1. Fiche d'information des patients

Selon la législation en vigueur, une fiche d'information est disponible pour les patients avec une tumeur du rein et dont les données sont consignées dans la base. Cette fiche n'est pas un consentement, inutile pour un recueil observatif de données, il s'agit simplement d'une information sur les objectifs et le fonctionnement de la base de données. Elle est présentée en **Annexe 2**.

## 2. Déclaration à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL)

La Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) est une autorité administrative indépendante française [47]. La CNIL est chargée de veiller à ce que l'informatique soit au service du citoyen et qu'elle ne porte atteinte ni à l'identité humaine, ni aux droits de l'homme, ni à la vie privée, ni aux libertés individuelles ou publiques. Elle exerce ses missions conformément à la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée le 6 août 2004.

La base de données Tumeurs du Rein de l'Adulte au CHU de Grenoble est déclarée à la CNIL depuis le 20 avril 2011 sous le numéro de déclaration 1500484 v 0 (**Annexe 3**).

### 3. Accord d'un comité d'éthique

Conformément à la loi Française sur la Recherche Biomédicale et à la déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale Mondiale, la base de données a obtenu l'avis favorable du Comité d'Éthique du Centre d'Investigation Clinique de Rhône-Alpes le 26.09.2011, avec le numéro d'IRB 5891 (Institutional Review Board) (**Annexe 4**) [46].

### 4. Consentement du patient à la tumorothèque des Tumeurs du Rein

Conformément à la loi Française sur la Recherche Biomédicale, une information est délivrée aux patients dont un prélèvement tumoral est susceptible d'être intégré dans la tumorothèque « Tumeurs du Rein » conservée à l'Institut de Recherche Biologique (IRB) du CHU. Un consentement écrit signé est également demandé au patient, en double exemplaire (**Annexe 5**) [46].

## VII. Illustration de la base de données sur la période du 1er Janvier 2000 au 31 Décembre 2011

---

Entre le premier Janvier 2000 et le 31 Décembre 2011, 766 tumeurs rénales ont été incluses dans la base de données.

### 1. Age des patients

Le taux maximal de tumeurs incluses a été pour des patients entre 60 et 69 ans, avec plus de 70% des lésions découvertes entre 40 et 70 ans (**Figure 1**). La littérature a montré un pic d'incidence comparable entre 60 et 70 ans dans des séries concernant les carcinomes rénaux [2, 48].

Plus de 7% des tumeurs rénales ont été découvertes avant 40 ans dans notre base de données. Ce taux est comparable dans le sous-groupe des patients avec une tumeur maligne du rein (7.03%). Dans les séries de la littérature étudiant les carcinomes à cellules rénales, le taux de patients de moins de 40 ans varie entre 3.4 et 11.6% [49].

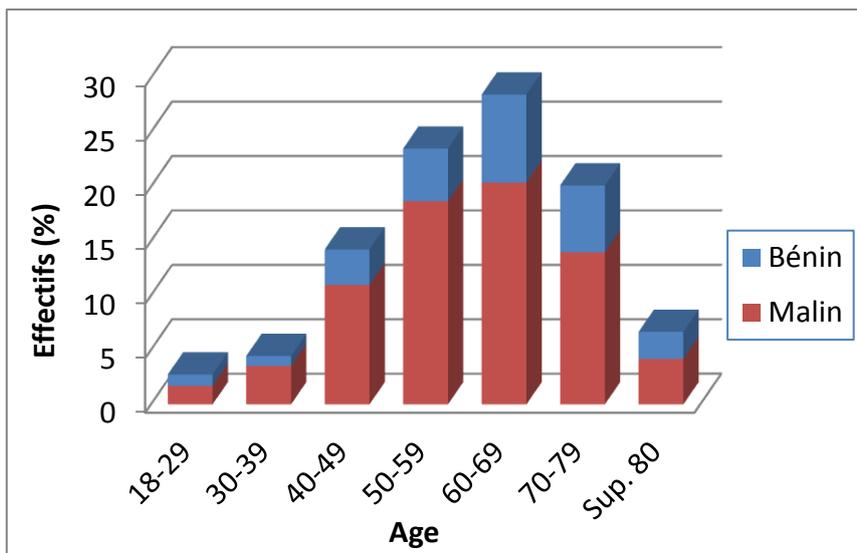


Figure 1 – Répartition des patients suivant l'âge à la découverte de la tumeur

## 2. Sexe des patients

Environ 2/3 des lésions rénales ont été découvertes chez des patients de sexe masculin (Figure 2), sexe ratio décrit dans la littérature des tumeurs du rein [2].

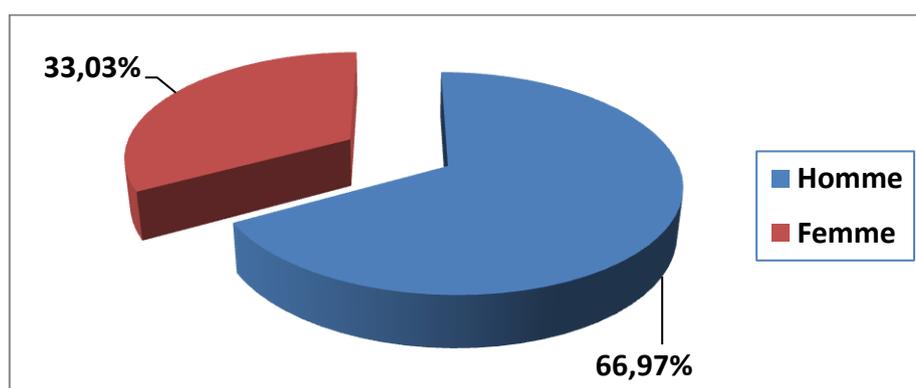


Figure 2 – Répartition des patients suivant le sexe

### 3. Indice de masse corporelle (IMC)

L'indice de masse corporelle des patients avec tumeur rénale incluse n'a pas été relevé dans près de 50% des cas (**Figure 3**). Il s'agissait d'une carence importante de notre base de données. La principale source d'information de l'IMC était le dossier d'anesthésie pour les patients avec une prise en charge chirurgicale ou interventionnelle. Plus de la moitié des patients avec un IMC relevé avaient un surpoids. Dans la littérature, l'obésité est un facteur de risque démontré de cancer du rein [2, 4].

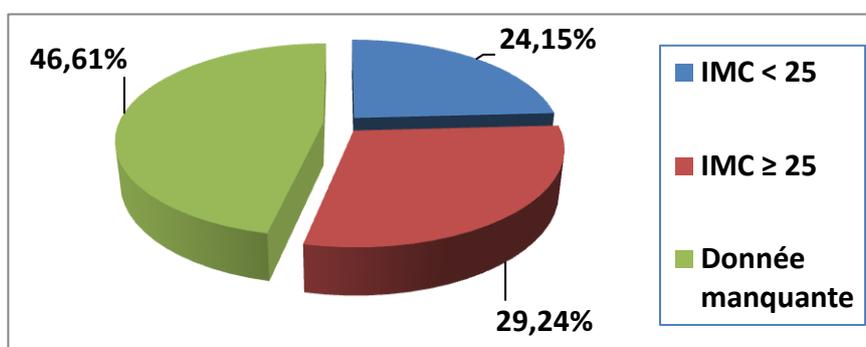


Figure 3 – Répartition des patients suivant leur indice de masse corporelle (IMC)

### 4. Score de l'American Society of Anesthesiologists (ASA)

Le score ASA permet d'évaluer le risque anesthésique en fonction des comorbidités. Dans notre base de données, le score ASA n'avait pas été renseigné pour environ ¼ des patients (Principalement des patients non opérés) (**Figure 4**). Moins d'un quart des patients avaient un score ASA supérieur ou égal à 3. La moitié des patients n'avaient que peu ou pas de comorbidité (ASA inférieur ou égal à 2).

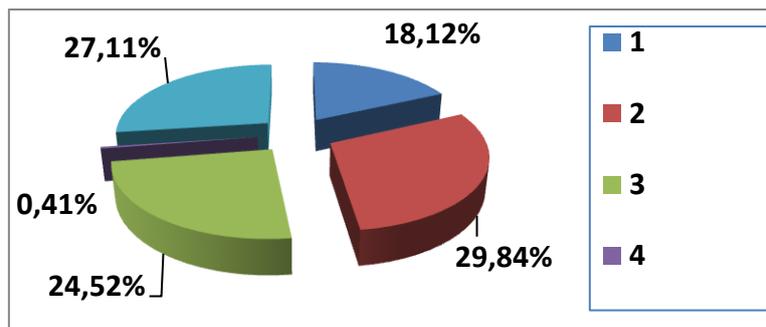


Figure 4 – Répartition des scores ASA des patients avec une tumeur rénale incluse dans la base de données

## 5. Chirurgien référent

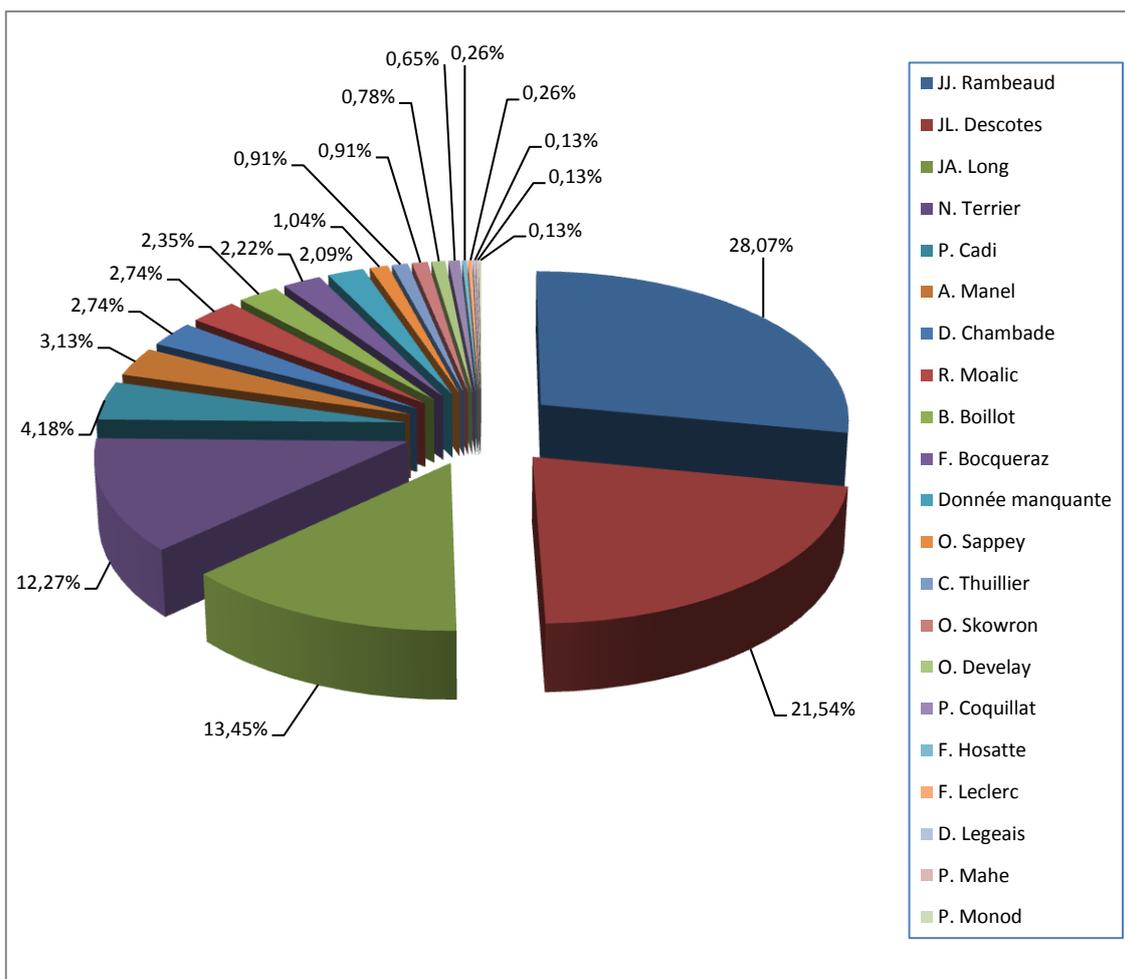
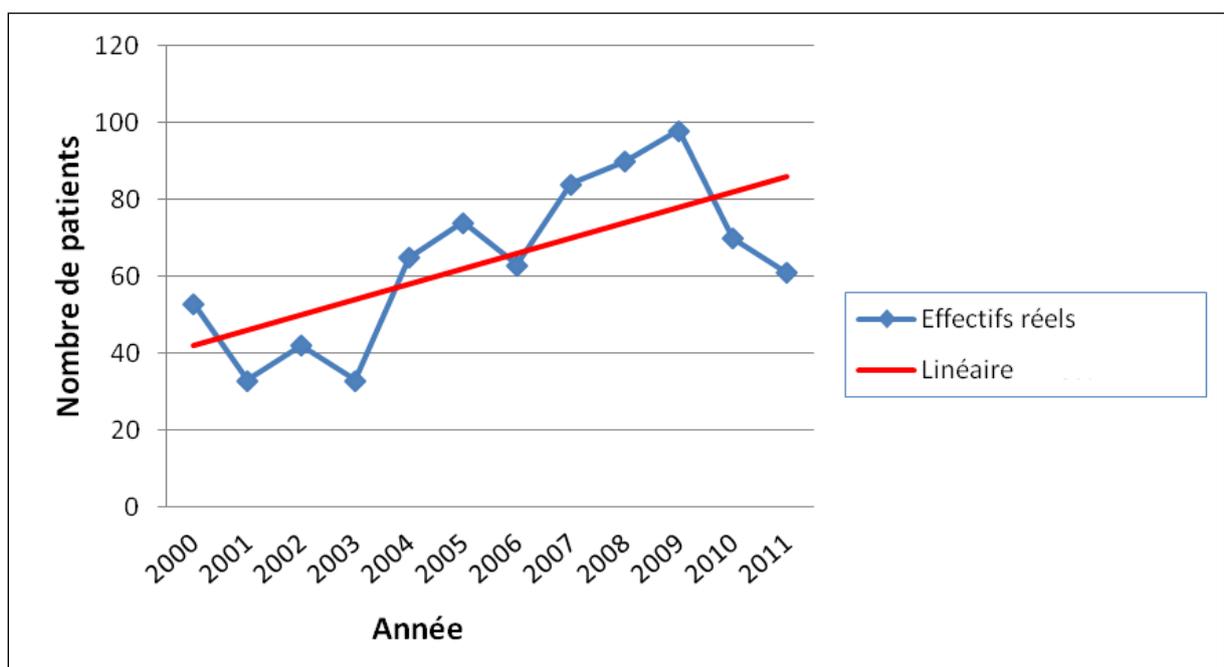


Figure 5 – Répartition des patients suivant leur chirurgien référent

L'ancienneté d'exercice dans le service d'Urologie et Transplantation Rénale ainsi que la spécialisation en onco-urologie a permis d'exposer la répartition suivante des patients selon les référents chirurgicaux (**Figure 5**). Environ 1.5% des patients étaient pris en charge au CHU après une intervention sur leur lésion rénale dans une autre structure.

## 6. Année de découverte

La tendance globale est à une augmentation des tumeurs rénales prises en charge au CHU de Grenoble au cours du temps malgré une légère baisse ces deux dernières années (**Figure 6**). Cette augmentation suit l'augmentation croissante d'incidence des tumeurs rénales en France (8300 nouveaux cas en 2000 et 11080 en 2011) et en Europe [1].



**Figure 6 – Répartition des patients suivant l'année de découverte de la tumeur et régression linéaire correspondante**

## 7. Coté de la tumeur rénale

La répartition des tumeurs s'est faite de manière équivalente entre le coté droit et le coté gauche (**Figure 7**), avec moins de 0.5% des lésions intéressant un greffon rénal. Dix neuf patients étaient transplantés rénaux dans notre base avec 21% de tumeurs sur transplant (5.3% de tumeurs bénignes), taux supérieur à celui de la littérature qui a montré en moyenne 10% de tumeurs du transplant contre 90% de tumeurs des reins natifs [50].

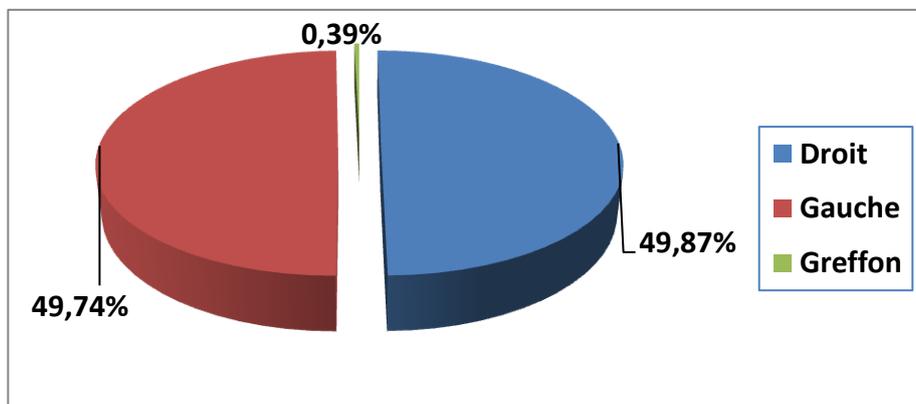
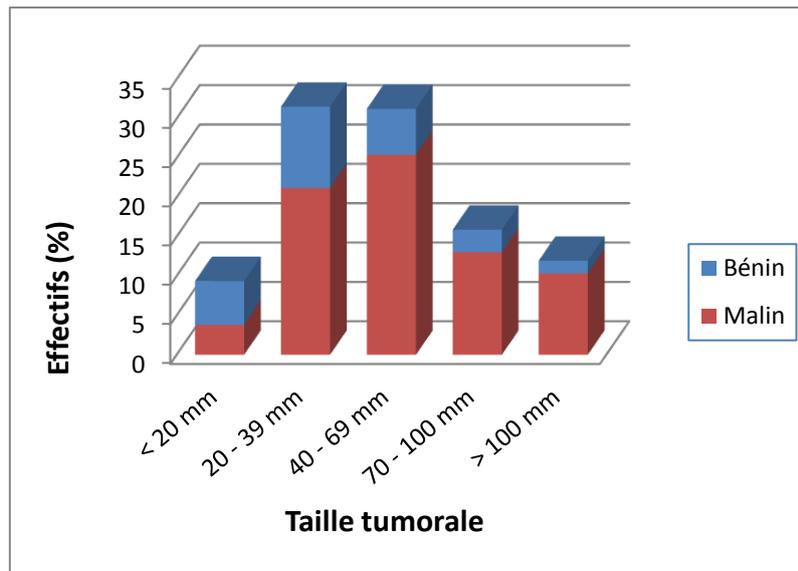


Figure 7 – Répartition des patients suivant la localisation de la tumeur

## 8. Taille tumorale

L'effectif des tumeurs incluses diminuait avec l'augmentation de taille tumorale (**Figure 8**). Près de 70% des lésions rénales de la base de données étaient inférieures à 7 cm.



**Figure 8 – Répartition des tumeurs suivant la taille lésionnelle**

Dans notre série, la proportion de lésions rénales bénignes diminuait avec la taille tumorale : près de 60% de lésions de moins de 2 cm étaient bénignes, 39% des lésions de moins de 4 cm et moins de 16% des lésions de plus de 7 cm. Cette tendance était conforme aux données exposées dans la littérature récente, avec des taux supérieurs de lésions bénignes dans les tumeurs de petites tailles par rapport aux études épidémiologiques relevées [51].

## 9. Mode de découverte

Près de 2/3 des lésions rénales incluses dans la base de données ont été découvertes fortuitement sur une imagerie abdominale (**Figure 9**). Les douleurs abdominales et l'hématurie ont été les deux symptômes conduisant le plus souvent à la découverte d'une tumeur. Près de 6.5% des tumeurs malignes du rein ont été découvertes sur des métastases (4.8% dans la population globale de la base de données).

La découverte fortuite d'une tumeur rénale est évaluée dans la littérature entre 40 et 50% des cas avec un taux de lésions asymptomatiques pour les tumeurs de moins de 4 cm pouvant aller jusqu'à 70% [7, 52].

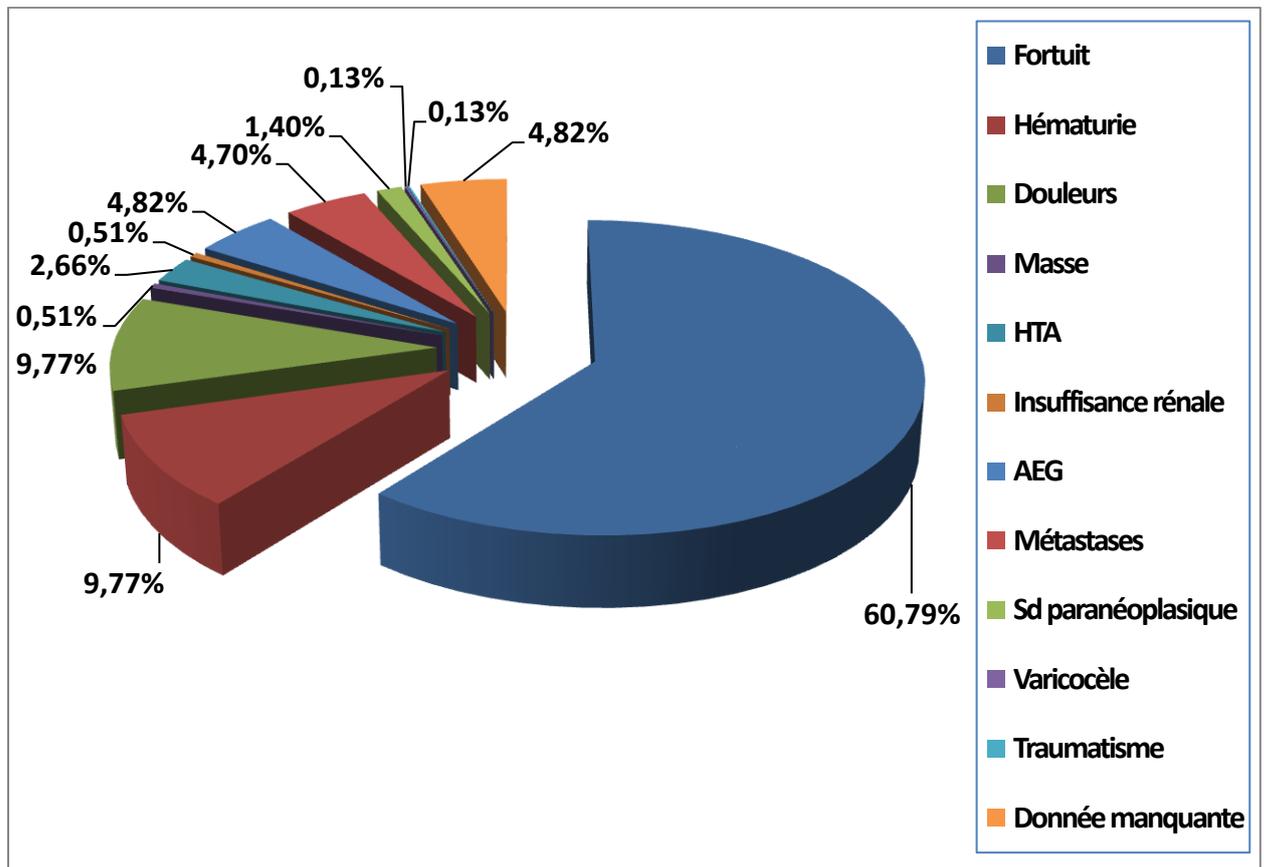


Figure 9 – Répartition des tumeurs suivant le mode de découverte

## 10. Métastases au diagnostic

Dans notre série, environ 15% des tumeurs rénales malignes toutes tailles confondues étaient métastatiques au diagnostic (**Figure 10**). Dans la littérature, les taux de métastases synchrones au diagnostic varient de 10 et 40% [8, 9].

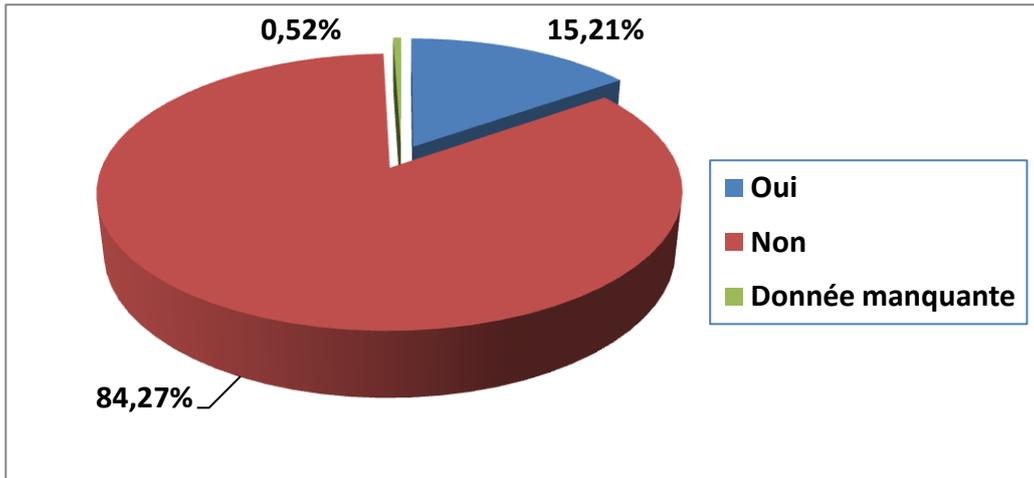


Figure 10 – Répartition des patients selon l'existence de métastases au diagnostic

## 11. Biopsie

Environ 1/3 des tumeurs incluses ont été biopsiées avant la prise en charge thérapeutique (Figure 11).

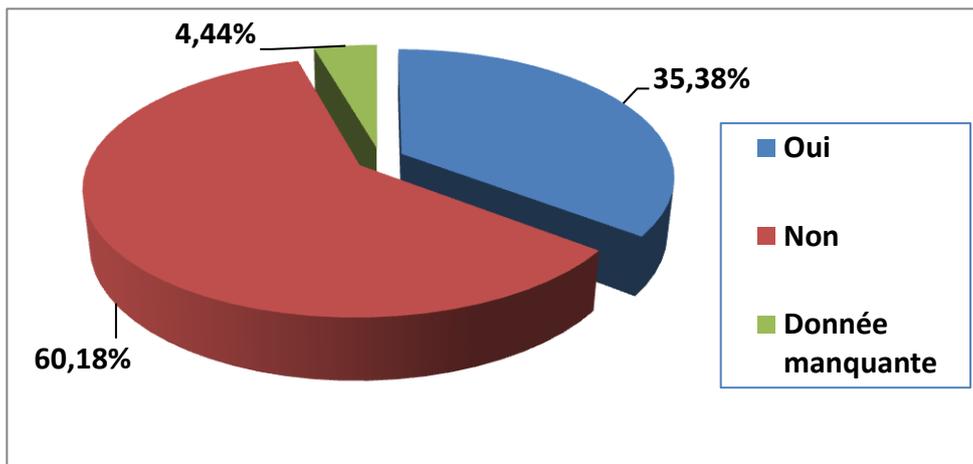


Figure 11 – Répartition des tumeurs suivant la réalisation d'une biopsie

## 12. Prise en charge thérapeutique

Le traitement chirurgical premier a été largement prédominant dans la prise en charge thérapeutique (plus de 75% des cas, avec 25% de chirurgie conservatrice, près de 42% des lésions de moins de 4 cm, **Figure 12 et 13**). Ces données sont conformes à la littérature et aux dernières recommandations. En effet, la néphrectomie partielle est le traitement de référence des tumeurs cT1 et la néphrectomie radicale, en intention curative, des tumeurs localisées (sans néphrectomie partielle possible) ou des tumeurs localement avancées [14-16]. La simple surveillance initiale des lésions rénales (qui pouvaient être bénignes ou malignes) représente une part non négligeable des options de prise en charge (13.3%).

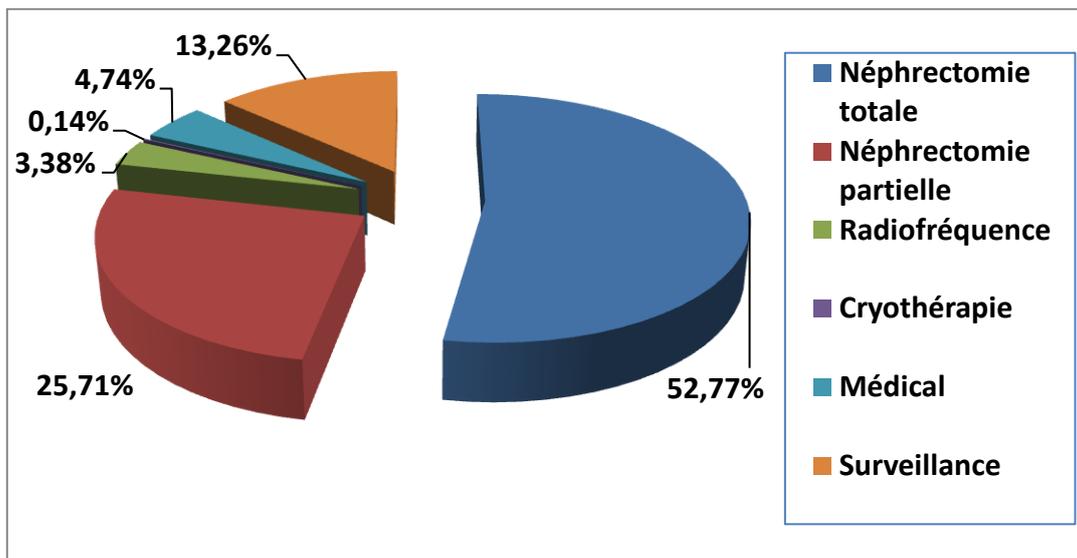


Figure 12 – Répartition de la prise en charge initiale des tumeurs

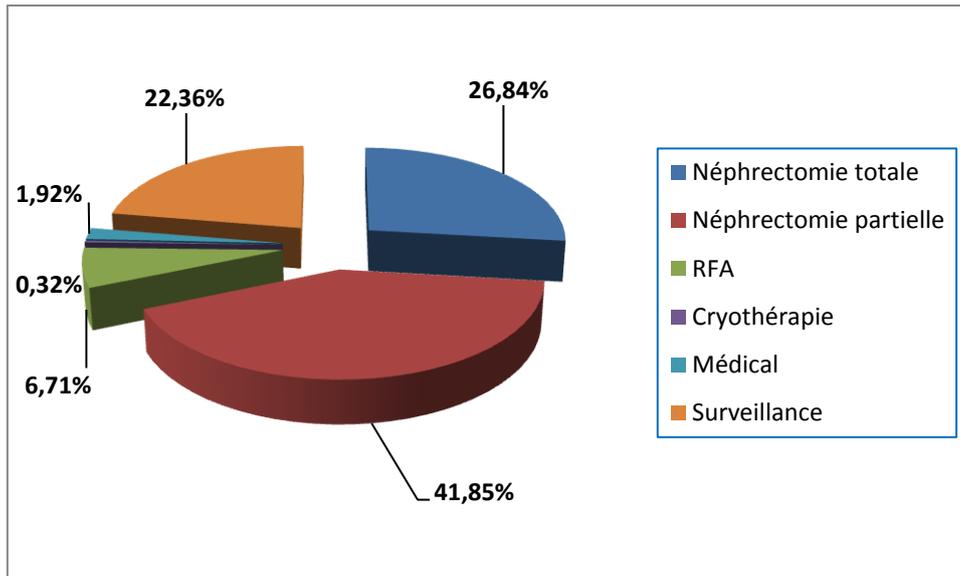


Figure 13 – Répartition de la prise en charge thérapeutique initiale des tumeurs de moins de 4 cm (cT1a)

### 13. Histopathologie tumorale

Dans notre série, près de  $\frac{3}{4}$  des tumeurs étaient malignes (Figure 14).

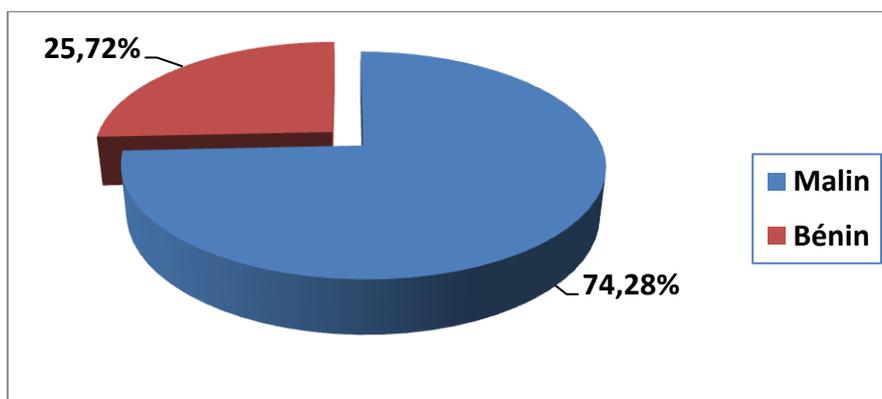
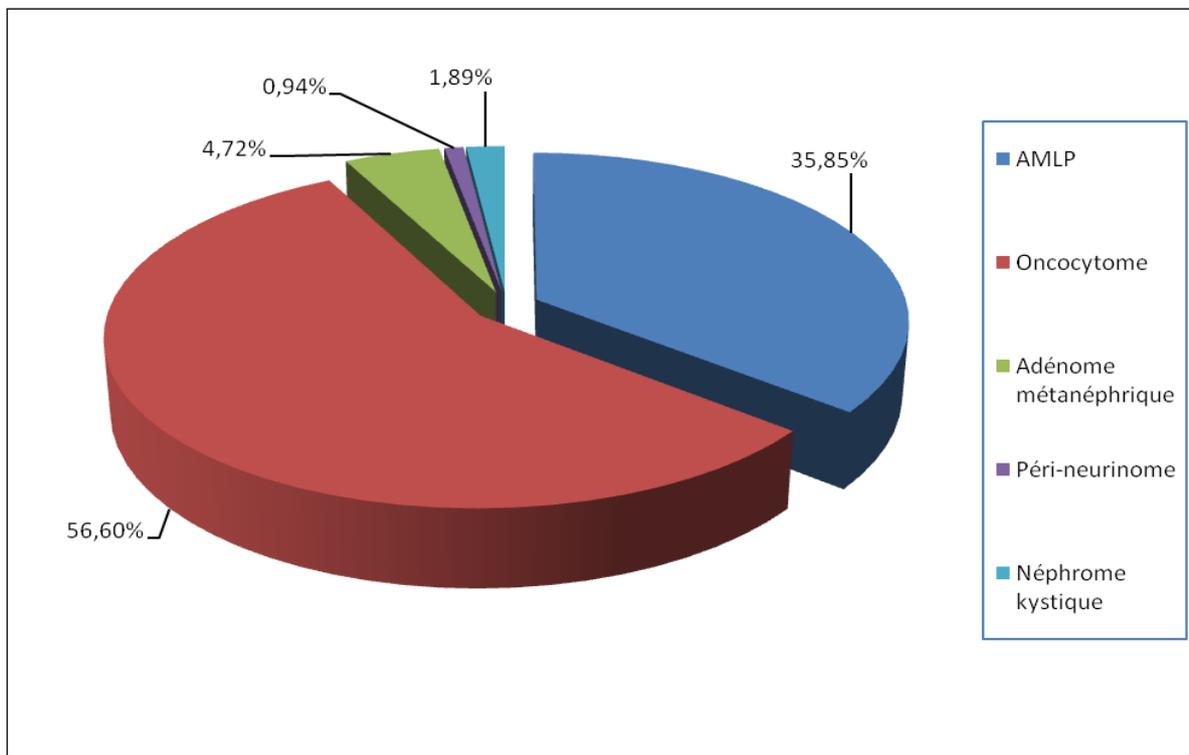


Figure 14 – Répartition des tumeurs rénales suivant leur histologie bénigne ou maligne



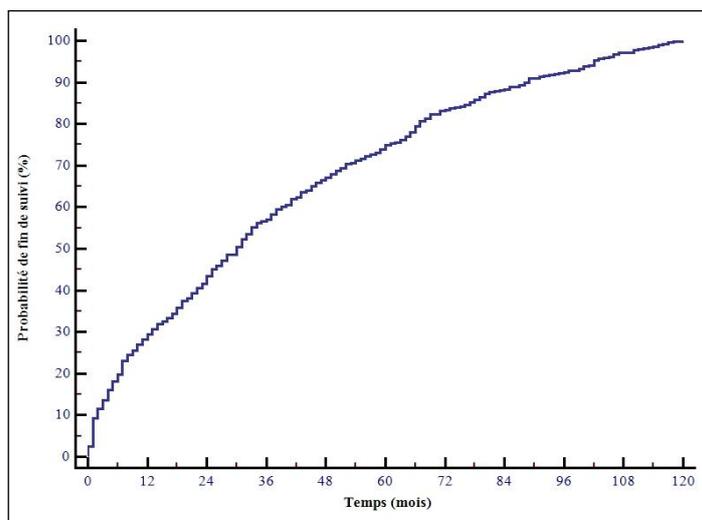
Parmi les tumeurs bénignes (**Figure 16**), plus de la moitié étaient des oncocytomes et environ 1/3 des lésions étaient des angiomyolipomes (AML), conformément aux données de la littérature sur les lésions rénales bénignes [53, 54].



**Figure 16 - Répartition des tumeurs bénignes suivant le type histologique**

#### 14. Durée de suivi des patients

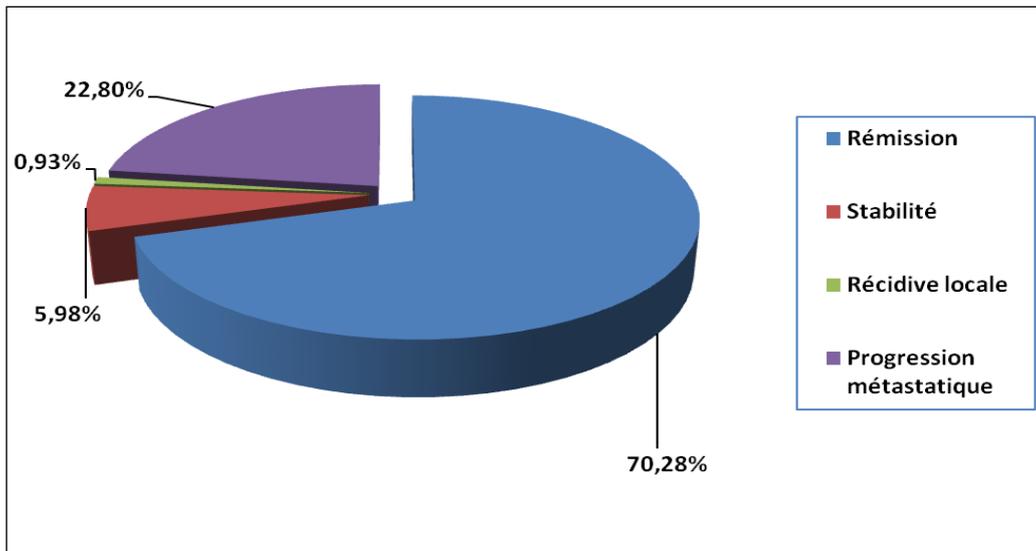
Le suivi des patients avec une lésion rénale dans notre série a été de moins de 5 ans pour plus de 70% des patients (**Figure 17**). Ces données peuvent être expliquées par l'hétérogénéité de la série (tumeurs bénignes), par l'inclusion des patients pris en charge récemment et avec un recul insuffisant, par les changements de domicile ou de lieu de suivi des patients et par l'exhaustivité encore imparfaite du remplissage de la base de données avec un taux important de patients perdus de vue après quelques années de suivi.



**Figure 17 – Probabilité de fin de suivi des patients non décédés au cours du temps**

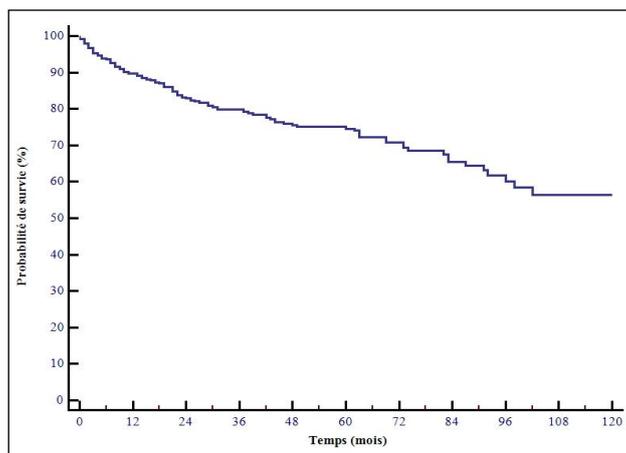
### 15. Statut aux dernières nouvelles des patients avec une tumeur maligne

Près de 73% des patients étaient en rémission complète ou avec une maladie stabilisée aux dernières nouvelles (**Figure 18**). Plus de 23% des patients ont évolué sur un mode métastatique, la récurrence locale était minoritaire (moins de 1%). Dans la littérature, 10 à 30% des patients avec un cancer du rein initialement non métastatique ont évolué sur un mode de progression métastatique [8, 9]. Dix sept pourcent des patients sont décédés au cours du suivi, dont 64.4% de l'évolution de leur cancer du rein.

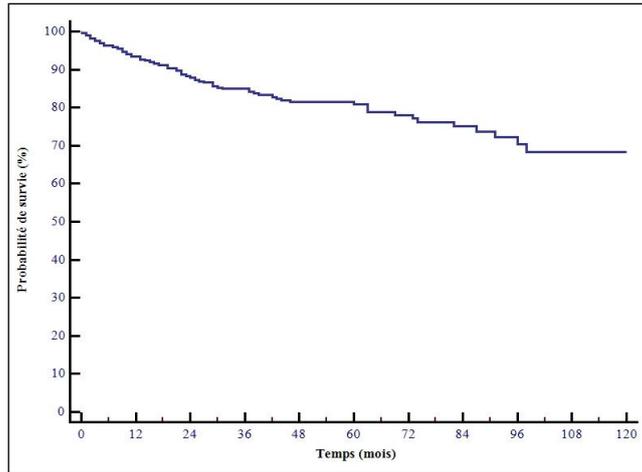


**Figure 18 – Répartition du statut aux dernières nouvelles des patients avec une tumeur maligne rénale**

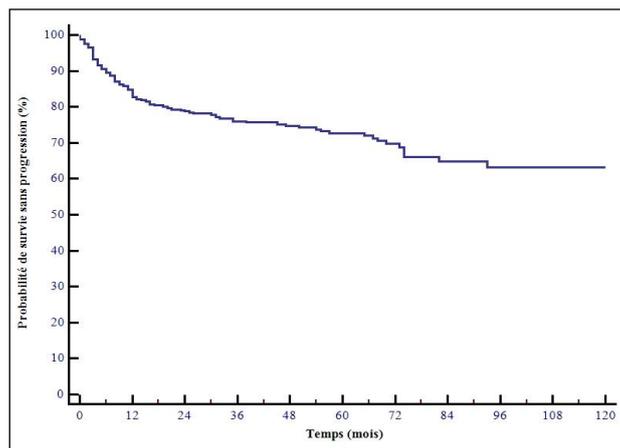
La probabilité de survie globale était de 74.5% à 5 ans et de 56.4% à 10 ans tous stades confondus pour les patients avec une tumeur maligne du rein dans notre base (**Figure 19**). La survie spécifique était de 80.1% à 5 ans et de 68.3% à 10 ans (**Figure 20**). La survie sans progression était de 72.7% à 5 ans et de 63.2% à 10 ans tous stades confondus (**Figure 21**).



**Figure 19 – Survie globale des patients pris en charge pour une tumeur maligne du rein au CHU de Grenoble entre Janvier 2000 et Décembre 2011**



**Figure 20 – Survie spécifique des patients pris en charge pour une tumeur maligne du rein au CHU de Grenoble entre Janvier 2000 et Décembre 2011**



**Figure 21 – Survie sans progression des patients pris en charge pour une tumeur maligne du rein au CHU de Grenoble entre Janvier 2000 et Décembre 2011**

# VIII. Exploitation de la base de données

---

## 1. Carcinomes à cellules rénales : épidémiologie, stratégie thérapeutique et impact sur la survie

Nous avons réalisé une étude sur la population des carcinomes à cellules rénales pris en charge au CHU de Grenoble entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2000 et le 31 Décembre 2011.

Les objectifs étaient de décrire l'évolution épidémiologique, la prise en charge thérapeutique et l'impact sur la survie globale et sans progression de ces patients en distinguant 3 périodes temporelles.

Depuis le début des années 2000, la découverte plus précoce des carcinomes rénaux ainsi que l'évolution des pratiques chirurgicales ont permis la croissance des traitements chirurgicaux conservateurs et de la thermoablation. Dans notre série, il n'y a pas eu d'impact sur la survie globale et sans progression de ces patients qui restent stables sur les 3 périodes prédéfinies.

### **Etude rétrospective d'une population de carcinomes à cellules rénales sur 12 ans : épidémiologie, prise en charge thérapeutique et impact sur la survie**

Article original accepté par Progrès en Urologie en Juillet 2012

**Introduction :** Etudier l'évolution épidémiologique et la prise en charge des carcinomes à cellules rénales et leur impact sur la survie globale et sans récurrence.

**Matériel et méthodes :** Nous avons étudié les dossiers des patients consécutivement pris en charge dans notre centre pour un carcinome à cellules rénales entre 2000 et 2011. Les patients dont l'histologie de la tumeur était connue et traités par néphrectomie radicale,

néphrectomie partielle ou thermoablation initialement ont été inclus. Les patients avec tumeurs bénignes et non traités initialement par chirurgie ou thermoablation ont été exclus. Les données épidémiologiques et thérapeutiques ont été comparées. Les survies globale et sans récurrence ont été comparées par des courbes de Kaplan-Meier suivant 3 périodes.

**Résultats :** 449 patients ont été inclus avec un âge médian de 60 ans [21 ; 89], avec un suivi médian de 39 mois. Les tumeurs incluses ont été majoritairement des carcinomes à cellules claires (75.9%). Sur cette période, le taux de patient avec un score ASA supérieur à 3 est passé de 20.4% à 47.8%, la taille tumorale de 58.4mm à 49.5mm et le taux de découverte fortuite de 59.1% à 71.6%. Le taux de néphrectomies partielles est passé de 19.7% à 44%. La survie globale et sans récurrence des patients n'a pas été différente au cours du temps ( $p=0.071$  ;  $p=0.582$ ).

**Conclusion :** La découverte de plus en plus précoce des carcinomes à cellules rénales de manière fortuite a permis une prise en charge thérapeutique conservatrice croissante malgré des patients ayant des comorbidités plus importantes, avec des survies globale et sans récurrence stables au cours du temps.

## Introduction

Les carcinomes rénaux étaient en 2011 le cinquième cancer solide de l'homme en France par sa fréquence et ont été responsables de plus de 4500 décès. La mortalité par cancer du rein est globalement en baisse depuis les années 1990 malgré une augmentation de l'incidence (8300 nouveaux cas en 2000 et 11080 en 2011, baisse de mortalité de 9% chez l'homme et de 17% chez la femme) [2, 4, 55].

En 2000, le traitement de référence du cancer du rein localisé ou métastatique était la néphrectomie élargie, associée à une immunothérapie chez le patient métastatique [56]. La chirurgie conservatrice était réservée aux patients avec une lésion localisée de moins de 4 cm (cT1a). En 2010, la néphrectomie partielle était le traitement admis de référence pour toutes les tumeurs cT1 (< 7cm) et en cours d'évaluation pour les tumeurs localisées de stade cT2 (> 7cm) [14, 15]. De plus, avec l'apparition des traitements anti-angiogéniques en 2006, la place du traitement chirurgical de la tumeur rénale primitive chez le patient métastatique

est actuellement remise en cause. Enfin, le développement des traitements ablatifs depuis le début des années 2000 (Radiofréquence percutanée et cryothérapie principalement) a permis de discuter de leurs indications pour des tumeurs de moins de 4 cm chez le patient avec ou à risque de tumeurs multiples, avec un rein unique, ou en cas de morbidités importantes associées chez un sujet âgé (ou la surveillance active peut être mise en balance) [57].

Nous avons décrit dans cette étude une population unicentrique de patients pris en charge pour un carcinome à cellules rénales sur une période de 12 ans, avec l'épidémiologie, l'attitude thérapeutique et l'impact sur la survie globale et sans récurrence.

## **Matériel et méthodes**

### **Patients et méthodes**

Nous avons analysé de manière rétrospective les dossiers des patients pris en charge pour une tumeur du rein dans notre centre entre Janvier 2000 et Décembre 2011, à partir de notre base de données implémentée de façon prospective. Seuls les patients dont la preuve histologique d'un carcinome à cellules rénales avait été faite ont été inclus. Les patients avec une tumeur rénale bénigne ou sans traitement initial par chirurgie ou thermoablation ont été exclus. Pour chacun de ces patients nous avons recueilli l'indice de masse corporel (IMC), le score de l'American Society of Anesthesiology (ASA), la date et les modalités de découverte, la taille tumorale, les métastases au diagnostic, la réalisation d'une biopsie, les modalités de traitement initial, le type et le stade histopathologique, et les données de suivi. Tous les patients ont eu une imagerie thoracique et abdomino-pelvienne préopératoire (Tomodensitométrie ou Imagerie par résonance magnétique). La technique chirurgicale de néphrectomie a été adaptée au fil des années sur les recommandations et descriptions évolutives. Le stade pTNM anatomopathologique utilisé a été celui de la classification TNM 2002 des tumeurs du rein. La survie sans récurrence a été définie par la durée de survie des patients sans récurrence locale ou métastatique, la survie globale a été définie par la durée de survie jusqu'au décès quelque en soit la cause.

## Analyse statistique

Les variables quantitatives ont été exprimées à l'aide de leurs moyennes, écart-types et médianes (et interquartiles) tandis que les variables qualitatives ont été exprimées à l'aide de leurs fréquences et de leurs pourcentages. Les comparaisons de moyenne ont été effectuées par analyse de variance (ANOVA) et les comparaisons de pourcentages ont été effectuées par le test du Chi2. Le seuil de significativité retenu a été fixé à 5%. Les données de survies ont été étudiées par la méthode de Kaplan-Meier avec le test du Log Rank en univarié et la méthode Cox en multivarié. Des méthodes de régression linéaire et logistique ont été utilisées pour étudier les variations au cours du temps des pratiques ou des éléments liés à la tumeur. Le logiciel utilisé a été IBM SPSS Statistics 20.

## Résultats

Les caractéristiques des patients et de leurs tumeurs dans la population globale sont résumées dans le **tableau 1**. Parmi les 449 patients inclus d'un âge médian de 60 ans, 71.5% étaient des hommes. 9.4% des patients étaient métastatiques au diagnostic.

Un traitement chirurgical a été réalisé chez 425 patients avec 69.2% de néphrectomies radicales (NR) et 30.8% de néphrectomies partielles (NP) (**Tableau 2**). Les 24 autres patients ont été traités par radiofréquence dans 95.8% des cas (23/24) et par cryothérapie dans 4.2% des cas (1/24). La laparoscopie a été utilisée chez 30.6% des patients néphrectomisés (86.2% de NR et 13.8% de NP). La taille tumorale moyenne des patients traités par néphrectomie partielle était de 34.8 mm [10 ; 120] et celle des patients traités par néphrectomie élargie de 65 mm [25 ; 180].

<b>n=449</b>	
<b>Age</b>	60 [21 ; 89]
<b>Sexe masculin</b>	321 (71.5%)
<b>Poids (n= 297)</b>	75 [42 ; 181]
<b>Taille (n=288)</b>	1.71 [1.40 ; 1.98]
<b>IMC (n=288)</b>	25.7 [16.4 ; 58.4]
<b>ASA score ≥ 3 (n=374)</b>	130 (30.25%)
<b>Côté (Droit)</b>	222 (49.4%)
<b>Taille tumorale</b>	
- ≤ 40 mm	184 (41%)
- 40 à 70 mm	163 (36.3%)
- > 70 mm	102 (22.7%)
<b>Découverte fortuite</b>	293 (65.3%)
<b>Métastatique</b>	42 (9.4%)
<b>Tumeur kystique</b>	56 (12.5%)
<b>Clairance médiane de la créatinine pré-opératoire (µmol/L) (n=145)</b>	68.1 [15.4 ; 229.9]
<b>Clairance médiane de la créatinine post-opératoire (µmol/L) (n=232)</b>	78.3 [20.5 ; 277]
<b>Perte médiane de clairance de la créatinine au cours du suivi (n=117)</b>	3 [-88 ; 77]
<b>Suivi (mois)</b>	39 [1 ; 137]

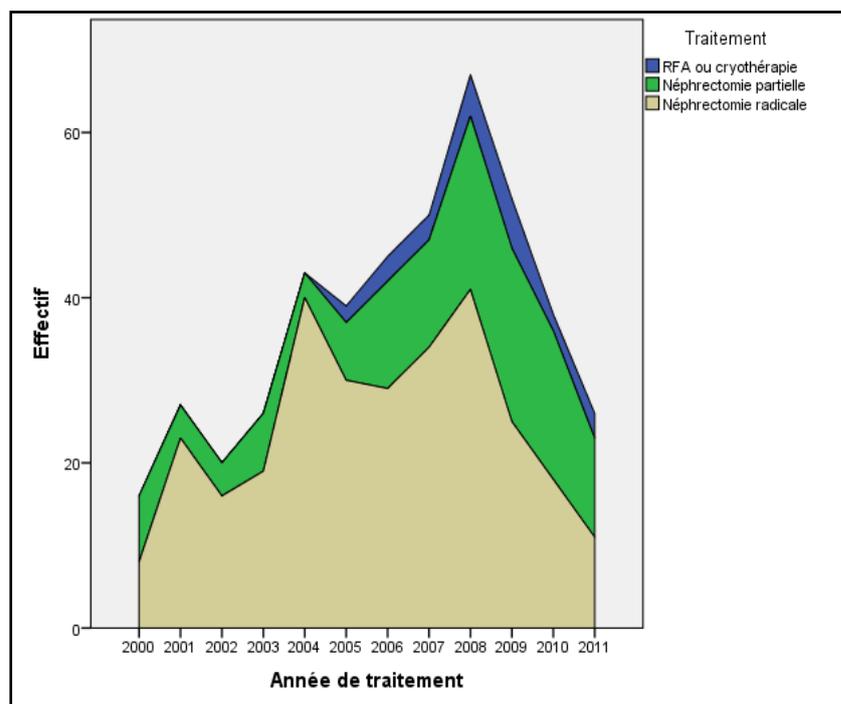
Tableau 1 – Caractéristiques des patients, des tumeurs et données du suivi (Données continues exprimées en médianes (extrêmes) et données catégorielles en fréquence (%)) (IMC : indice de masse corporelle ; ASA : American Society of Anesthesiologists)

<b>n=449</b>	
<b>Biopsie pré-thérapeutique</b>	146 (32.5%)
<b>Néphrectomie :</b>	425 (94.7%)
- Radicale	294 (69.2%)
- Partielle	131 (30.8%)
<b>Thermoablation :</b>	24 (5.3%)
- Radiofréquence	23 (95.8%)
- Cryothérapie	1 (4.2%)
<b>Laparoscopie</b>	130 (30.6%)
<b>Type histologique :</b>	
- Cellules claires	341 (75.9%)
- Tubulo-papillaire	66 (14.7%)
- Chromophobe	37 (8.2%)
- Bellini	1 (0.2%)
- Sarcomatoïde	2 (0.5%)
- Translocation Xp11.2	2 (0.5%)
<b>Stade pTNM (n=425):</b>	
- Stade 1	264 (62.1%)
- Stade 2	34 (8%)
- Stade 3	78 (18.4%)
- Stade 4	49 (11.5%)
<b>Grade de Furhman ≥ 3</b>	172 (38.3%)
<b>Ganglions positifs</b>	13 (2.9%)
<b>Marges positives</b>	18 (4.2%)

Tableau 2 – Données de prise en charge thérapeutique et anatomopathologiques (Données continues exprimées en médianes (extrêmes) et données catégorielles en fréquence (%))

A l'étude anatomopathologique, 75.9% des patients ont eu un carcinome à cellules claires, 14.7% un carcinome tubulo-papillaire, 8.2% un carcinome chromophile, 0.2% un carcinome de Bellini, 0.4% un carcinome sarcomatoïde et 0.4% un carcinome avec translocation Xp11.2 (immuno-marquage TFE3). Le regroupement des tumeurs suivant les stades pTNM 2002 pour les patients traités chirurgicalement est exposé dans le **tableau 2**. Le curage ganglionnaire a montré un envahissement chez 2.9% des patients et 4.2% des marges chirurgicales ont été positives (77.3% de néphrectomies radicales et 22.7% de néphrectomies partielles).

La répartition de la prise en charge thérapeutique en fonction des années est exposée dans la **figure 1**.



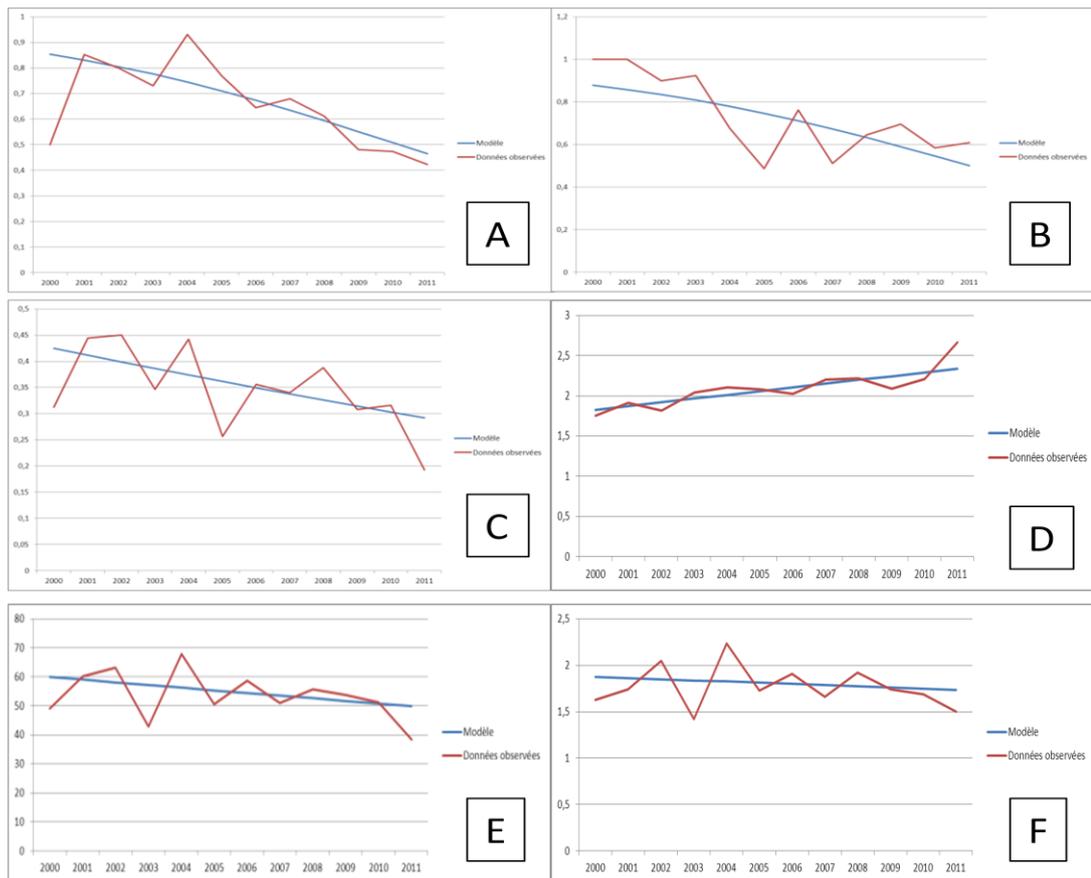
**Figure 1 – Répartition de la prise en charge thérapeutique initiale en fonction des années (RFA : radiofréquence)**

A partir de ce schéma, 3 groupes ont été individualisés (2000-2004 ; 2005-2008 ; 2009-2011) et le **tableau 3** indique les résultats de l'étude univariée en fonction de ces périodes.

n=449	2000-2004 (n=132)	2005-2008 (n=201)	2009-2011 (n=116)	p value
Age (ans)	60 [28 ; 82]	60 [21 ; 89]	61 [26 ; 86]	p=0.29
Sexe masculin	94 (71.2%)	146 (72.6%)	81 (69.8%)	p=0.86
IMC (< 30)	83 (80.6%)	91 (89.2%)	72 (86.8%)	p=0.49
ASA (≥ 3)	21 (20.4%)	65 (36.3%)	44 (47.8%)	<b>p&lt;0.001</b>
Découverte fortuite	78 (59.1%)	132 (65.7%)	83 (71.6%)	p=0.12
Taille tumorale (≤ 7cm)	93 (70.5%)	160 (79.6%)	94 (81%)	<b>p=0.02</b>
Métastases initiales	10 (7.6%)	21 (10.4%)	11 (9.5%)	p=0.68
Stade (≥ 3)	42 (31.8%)	58 (28.9%)	27 (23.8%)	<b>p=0.03</b>
Furhman (≥3)	61 (46.2%)	80 (39.8%)	31 (26.7%)	<b>p&lt;0.001</b>
Traitement				
- Néphrectomie totale	106 (80.3%)	134 (66.7%)	54 (46.6%)	<b>p&lt;0.001</b>
- Néphrectomie partielle	26 (19,7%)	54 (26,9%)	51 (44%)	
- Thermoablation	0	13 (6,5%)	11 (9.5%)	
Laparoscopie	18 (13.6%)	74 (36.8%)	38 (32.8%)	<b>p&lt;0.001</b>
Histologie				
- Cellules claires	102 (77.3%)	142 (70.7%)	97 (83.6%)	p=0.19
- Tubulo-papillaire	20 (15.2%)	36 (17.9%)	10 (8.6%)	
- Chromophile	9 (6.8%)	21 (10.4%)	7 (6%)	
- Autre	1 (0.8%)	2 (1%)	2 (1.7%)	
Clairance médiane de la créatinine aux dernières nouvelles (μmol/L) (n=232)	74.1 [29 ; 177]	78.9 [20.5 ; 277]	81.9 [24 ; 190]	p=0.32

**Tableau 3 – Analyse univariée en fonction des groupes d’années (Données continues exprimées en médianes (extrêmes) et données catégorielles en fréquence (%)) (IMC : indice de masse corporelle ; ASA : American Society of Anesthesiologists)**

Les 3 groupes étaient comparables en terme d’âge, de sexe ratio, de BMI et avaient des comorbidités plus élevées sur la période 2009-2011 que sur la période 2000-2004 (p<0.001). Les lésions tumorales ont été de découverte de plus en plus précoce (Taille tumorale moyenne 49.5 mm sur 2009-2011 vs. 54.2 mm sur 2005-2008 et 58.4 mm sur 2000-2004 : p=0.02 ; stades pTNM ≥ 3 de 23.8% sur 2009-2011 vs. 28.9 sur 2005-2008 et 31.8% sur 2000-2004 : p=0.03 et proportion de hauts grades de Furhman plus faible : p<0.001) pour un taux de patients métastatiques stable. La prise en charge a évolué vers un traitement conservateur (p<0.001) et un abord chirurgical laparoscopique (p<0.001). Les données histologiques ont été stables au cours du temps. Le **Figure 2** expose les données des régressions logistiques en fonction de la période de prise en charge (p<0.001), de l’approche laparoscopique (p<0.001), et d’un mode de découverte symptomatique (p=0.11), et des régressions linéaires en fonction du temps du score ASA (p=0.001), de la taille tumorale au diagnostic (p=0.052) et du stade pTNM (p=0.47). La courbe modèle montre la tendance évolutive de la série en situation théorique, permettant une extrapolation des données pour les années à venir.



**Figure 2 – Régressions logistiques en fonction du temps A – de la prise en charge thérapeutique ( $p<0.001$ ), B – de l’approche laparoscopique ( $p<0.001$ ), et C – d’un mode de découverte symptomatique ( $p=0.11$ ), et régressions linéaires en fonction du temps D – du score ASA ( $p=0.001$ ), E – de la taille tumorale au diagnostic ( $p=0.052$ ) et F – du stade pTNM ( $p=0.47$ )**

Les données de suivi de la population totale sont présentées dans le **tableau 1**. Au cours de notre étude avec un suivi médian de 39 mois [1 ; 137], 19.2% des patients ont progressé et 16.9% des patients sont décédés dont 67% de leur cancer. Les survies globales des 3 groupes sont exposées dans la **figure 3** et il n’y a pas eu de différence de survie significative ( $p=0.071$ ). De même, les survies sans récurrence pour les 3 groupes (**Figure 4**) n’ont pas été significativement différentes ( $p=0.58$ ).

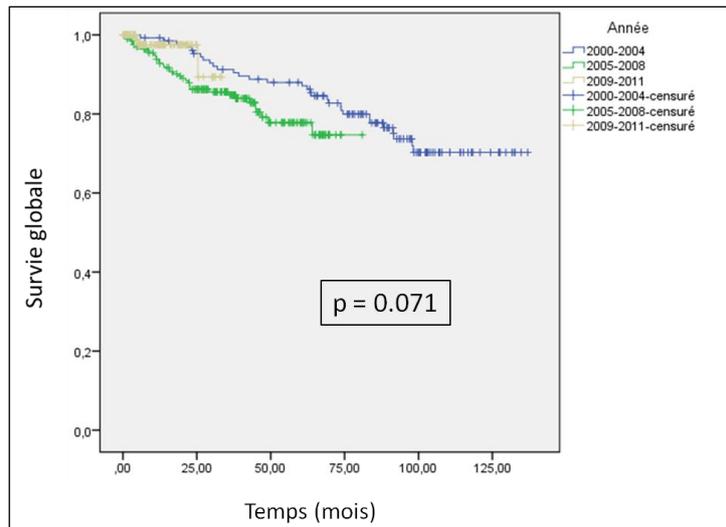


Figure 3 – Courbes de Kaplan-Meier concernant la survie globale en fonction des années (p=0.071)

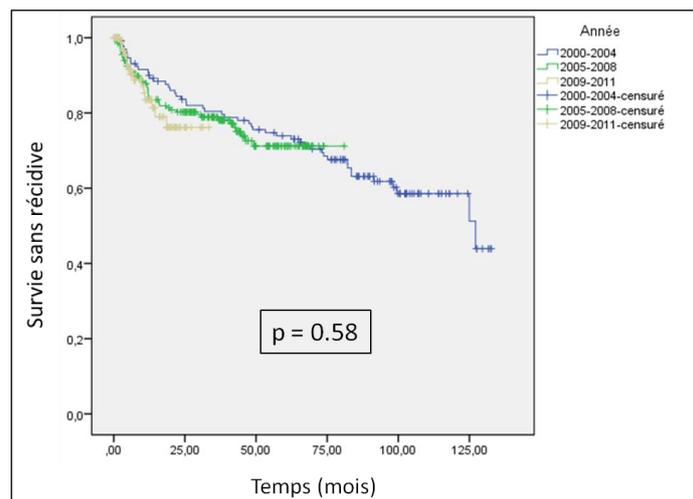


Figure 4 – Courbes de Kaplan-Meier concernant la survie sans récidive en fonction des années (p=0.58)

## Discussion

Depuis le début des années 2000, l'épidémiologie et surtout la prise en charge thérapeutique des carcinomes à cellules rénales a beaucoup évolué avec notamment l'apparition des nouvelles molécules de traitement médical et les thérapeutiques mini-invasives [2, 3, 14, 55]. Le nombre de nouveaux cas de cancers du rein a été de 8300 en 2000 et 11080 en 2011 pour des taux standardisés de mortalité avec une tendance à la

baisse. Nous avons exposé les données de notre centre concernant 449 patients consécutifs pris en charge par chirurgie ou thermoablation pour un carcinome à cellules rénales entre 2000 et 2011.

L'âge médian (aux environs de 60 ans) et le taux de patients de sexe masculin (un peu plus de 70%) sont restés stables dans notre série au cours du temps conformément à la littérature [58]. L'incidence des tumeurs prises en charge par chirurgie ou thermoablation a augmenté dans notre série à partir de l'an 2000 pour atteindre un pic en 2008 puis une décroissance a été observée entre 2008 et 2011. Cette décroissance (discordante avec la littérature) peut être expliquée par des modifications importantes de l'équipe chirurgicale dans notre centre et par des déplacements itératifs sur de longues périodes à partir de 2009, avec des possibles répercussions sur le recrutement des patients. Par ailleurs, le traitement plus précoce des petites tumeurs découvertes avant 2009 a pu avoir un impact sur le nombre de lésions pris en charge après cette date.

Le taux de patients avec un score de l'American Society of Anesthesiologist (ASA) supérieur à 3 (maladie systémique sévère ou invalidante, patient avec une atteinte sévère d'une grande fonction qui n'entraîne pas d'incapacité) a été très significativement en hausse dans notre population. Ces patients ont eu notamment plus de comorbidités cardiovasculaires (cardiopathie ischémique, HTA), sans nécessaire altération des capacités physiques associées mais pouvant alors avoir un risque anesthésique plus important s'associant au risque chirurgical éventuel et pouvant peser dans la décision thérapeutique. La littérature récente a utilisé le score ECOG Performans Status ou le score de Charlson (pas disponible pour une partie de nos patients sur une revue rétrospective) pour l'évaluation des comorbidités montrant un impact significatif sur la survie à long terme pour les carcinomes rénaux traités chirurgicalement [59-61].

La découverte d'une lésion rénale s'est faite dans notre série plus précocement au cours du temps avec des lésions significativement plus petites et un stade pTNM significativement moins avancé. Les lésions rénales ont été classiquement de découverte majoritairement fortuite sur une imagerie réalisée pour une symptomatologie non spécifique. La découverte plus précoce pourrait être mise sur le compte de l'augmentation de ces examens d'imagerie illustrée ici par une tendance même non significative à un taux

de découverte fortuite croissant. Palsdottir et al. ont exposé l'augmentation du taux de tumeurs de découverte fortuite entre 1971 et 2005, avec des tumeurs plus petites (moins 2.6 cm en moyenne) et des stades plus précoces entraînant un impact positif sur la survie de ces patients [52].

La prise en charge thérapeutique des patients a montré une nette progression des techniques de préservation néphronique notamment de la chirurgie partielle du rein (19.7% sur la période 2000-2004 contre 44% sur 2009-2011) aux dépens de la néphrectomie radicale. Cette progression pouvait être mise sur le compte de plusieurs facteurs. Les indications de la chirurgie partielle ont progressé depuis le début des années 2000 passant des tumeurs de moins de 4 cm aux tumeurs de moins de 7 cm et la technique fait actuellement l'objet de travaux pour des lésions rénales localisées de plus de 7 cm [14, 15, 62]. En parallèle, la prévalence en hausse des lésions de découverte précoce a permis de proposer une néphrectomie partielle à un taux de patients plus important. La littérature a montré l'extension et la fiabilité de la technique pour des patients sélectionnés avec une tumeur localisée au rein [62]. On a constaté dans notre étude que cette progression de la chirurgie partielle se fait malgré une tendance à prendre en charge des patients avec des comorbidités plus importantes. L'extension à ces patients a semblé tenir à l'évolution de la technique chirurgicale ces dernières années, des voies d'abord, des modalités de clampage vasculaire et des techniques d'hémostase, permettant de proposer une néphrectomie partielle à des sujets à plus haut risque anesthésique dans des conditions acceptables. Dans les cas de comorbidités trop importantes pour une anesthésie ou une intervention chirurgicale, le développement des techniques de thermoablation a permis de traiter ces patients avec une voie mini-invasive, moins morbide que la chirurgie partielle du rein avec de bons résultats fonctionnels à long terme et des résultats carcinologiques acceptables [63]. Ces techniques ont été à mettre en balance avec la simple surveillance active de petites tumeurs chez les patients âgés ou aux nombreuses pathologies associées [64].

La croissance globale de la laparoscopie a suivi le développement de la chirurgie partielle et a illustré aussi l'évolution des pratiques chirurgicales dans la prise en charge des cancers du rein ces dernières années vers des abord mini-invasifs pour améliorer les suites opératoires. La chirurgie partielle par laparoscopie n'était pas encore le gold standard mais la progression de la technique a permis à certains de montrer son utilité et son innocuité

pour des équipes entraînées [65]. La chirurgie robotique n'a pas été évaluée dans notre série.

Cette évolution des patients, des tumeurs et de la prise en charge n'a pas semblé avoir d'impact dans notre série sur la survie sans récurrence et la survie globale malgré l'hétérogénéité du suivi. Nous n'avons pas mis en avant un bénéfice pour la survie de nos patients de l'évolution des modalités de prise en charge. Seule l'amélioration de la fonction rénale au cours des années, même non significative, a semblé illustrer dans notre série un impact positif des techniques conservatrices, mais sans retentissement direct sur la survie globale des patients. Dans la littérature, la préservation néphronique a semblé diminuer le risque d'évènement cardiovasculaire et augmenter la survie globale. Par ailleurs, la tendance était à l'amélioration de la survie des patients pris en charge pour un cancer du rein, se traduisant par une diminution des taux de mortalité en Europe [2, 66]. Dans notre série, les patients ayant eu un traitement médical néoadjuvant ou exclusif n'ont pas été inclus au vu de leur hétérogénéité. L'apparition des antiangiogéniques dans le milieu des années 2000 semblait être le principal facteur de l'amélioration de survie, se traduisant notamment chez les patients métastatiques. Cet impact n'a pas été illustré dans notre série mais a été démontré à plusieurs reprises, en comparaison à l'immunothérapie [19].

Cette série unicentrique est restée limitée quant à son impact sur la prise en charge quotidienne des patients présentant un carcinome rénal. Elle a effectué une description au cours du temps des tendances évolutives, de l'épidémiologie et des modalités de prise en charge des carcinomes à cellules rénales. Les limitations ont été liées à l'hétérogénéité des patients qui ont rendu les comparaisons difficiles. Cependant, elle a eu le mérite de comparer les survies des patients au cours du temps, confirmant l'absence d'impact péjoratif sur la survie du recours aux techniques préservatrices.

## **Conclusion**

Depuis le début des années 2000, la découverte plus précoce des carcinomes à cellules rénales et l'évolution des pratiques chirurgicales a permis une croissance importante de la prise en charge thérapeutique chirurgicale conservatrice et des techniques de

thermoablation aux dépens de la néphrectomie radicale malgré des patients associant plus de comorbidités. En parallèle, la survie globale et sans récurrence de ces patients pris en charge initialement par chirurgie ou thermoablation est restée stable au cours du temps.

## **2. Evaluation des scores néphrométriques (RENAL NS et PADUA)**

En 2009, Kutikov a décrit le RENAL Nephrometry Score (RENAL NS) pour quantifier les caractéristiques anatomiques des tumeurs rénales avec pour objectif de sélectionner les candidats pour une néphrectomie partielle. La même année, Ficarra a décrit le score PADUA (Preoperative Aspect and Dimensions Used for an Anatomical) pour évaluer le risque de complication de la néphrectomie partielle pour tumeur rénale.

### **1. Validation externe du score RENAL**

Nous avons réalisé une étude avec pour objectif d'effectuer une validation externe du RENAL Nephrometry Score pour prédire le risque de complications chirurgicales, la totalisation de la néphrectomie et la durée d'ischémie chaude.

D'après nos résultats, le RENAL NS est à prendre en compte pour le risque de totalisation per ou post-opératoire d'une néphrectomie partielle et pour prédire le temps de clampage vasculaire. Dans notre série, le RENAL NS n'a pas été prédictif des complications chirurgicales.

## **External validation of the renal nephrometry score (RENAL NS) as a predictor of total nephrectomy and complications in nephron sparing surgery (NSS)**

Article original accepté par le British Journal of Urology en Juin 2012

Présentation orale par le Dr Jean-Alexandre LONG au 104<sup>e</sup> congrès de l'Association Française d'Urologie et au congrès 2011 de l'European Association of Urology

**Introduction & Objectives:** The RENAL NS described by Kutikov et al. to predict the difficulty of a partial nephrectomy is based on five reproducible anatomical features: tumor size, nearness to the collecting system, location of the tumor in the axial and sagittal plans, and endo/exophytic character. The aim of the study is to assess the validity of the RENAL NS by showing its correlation with the risk of failed NSS (total nephrectomy) and an increased rate of complications.

**Materials & Methods:** We retrospectively reviewed the files of 107 consecutive patients candidates to a partial nephrectomy in our center. Median age was 57.4 +/- 13 (23- 79). Median tumor size was 3.4 cm (1-6 cm). Surgery was performed through a flank incision in 91 cases and laparoscopically in 16 cases. Median clamp duration was 20.8 min (0-156 min). The RENAL classification was established by a single surgeon, based on preoperative CT-scan or MRI with coronal reconstructions. The need for totalization during or after the procedure, margin status, ischaemia time, blood loss and transfusion rate, surgical and medical complications according to the Clavien Classification were specifically assessed.

**Results:** RENAL score was statistically correlated with the risk of totalization and the ischemia time ( $p=0.02$ ), independently of surgical approach, BMI, and gender. Complication rate, blood loss, need for transfusion and positive margins were not associated with RENAL NS.

**Conclusions:** RENAL NS is a good predictive tool for the risk of failed NSS (totalization during or after the procedure), and a longer ischemia time. In this study however, the RENAL NS wasn't correlated to the risk of complications or an increased blood loss.

## 2. Etude comparative du RENAL NS et du score PADUA

Nous avons réalisé une étude comparative des scores RENAL et PADUA pour prédire les risques de complications, le risque de totalisation per et post-opératoire et le temps de clampage vasculaire pour les patients en intention de traitement par néphrectomie partielle pour tumeur rénale.

Dans notre série, il n'y avait pas de différence entre les deux scores pour prédire le risque de complications, de totalisation ou le temps de clampage vasculaire en cas de néphrectomie partielle pour tumeur rénale.

### **Perioperative outcomes of partial nephrectomy: comparison of RENAL and PADUA scores**

Article original soumis à *Urologia Internationalis* en Juillet 2012

Présentation orale au 105<sup>e</sup> congrès de l'Association Française d'Urologie et au congrès de l'American Urological Association 2012

**Background:** RENAL nephrometry score and PADUA score were both exposed in 2009 to describe renal tumor complexity and to predict complications of partial nephrectomy.

**Objective:** To compare the relevance of RENAL and PADUA scores as predictors of perioperative outcomes in patients undergoing partial nephrectomy (PN).

**Design, Settings and Participants:** We retrospectively reviewed the files of 177 patients scheduled for PN for a single renal tumor from January 2008 to January 2011. Surgical outcomes, perioperative complications, functional and oncological outcomes were analyzed.

**Intervention:** Partial nephrectomies were performed by four surgeons, with open or laparoscopic procedure, with or without hilar clamping.

**Outcome Measurements and Statistical Analysis:** Analyses were performed by uni and multivariate statistical methods. Receiver Operative Characteristic (ROC) analysis were made

to compare the predictive accuracy of both scores for major complications, conversion to radical nephrectomy (RN), warm ischemia time (WIT) and postoperative renal function.

**Results and limitations:** Median scores were 7 (IQR: 6-9) for RENAL and 8 (IQR: 8-10) for PADUA. In multivariate analysis both scores were independent predictors of conversion to RN (n=30; p=0.017 for RENAL; p=0.017 for PADUA) and WIT (18 min IQR: 11-25; p<0.001 and p=0.029 respectively for moderate complexity RENAL and PADUA groups; p=0.008 and 0.002 for high complexity RENAL and PADUA groups). Both scores failed to predict major complications (n=21; p=0.91 for RENAL; p=0.93 for PADUA) and postoperative renal function (median postoperative eGFR: 67 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> IQR: 53-83). By comparing ROC curves, both scores were comparable predictors of conversion to RN, WIT and major complications.

**Conclusion:** RENAL and PADUA scores were comparable predictors of the risk of conversion to radical nephrectomy, major complications, longer warm ischemia time and renal function. These results must be confirmed by a prospective study.

## Introduction

Partial nephrectomy (PN) is the standard treatment for all T1 renal tumors and an alternative to radical nephrectomy for T2 tumors in selected cases [16, 67]. PN demonstrated feasibility, oncologic safety with an acceptable complication rate compared to radical nephrectomy (RN) [16].

The feasibility of a PN depends on anatomical characteristics of the tumor. The tumor size is important but several other criteria also help determine the best surgical treatment.

In order to select patients candidates for PN, Kutikov and Uzzo described the R.E.N.A.L. Nephrometry Score to quantify the anatomical characteristics of renal tumors on pre-operative imaging[68]. At the same time, Ficarra and Al. described the Preoperative Aspect and Dimensions Used for an Anatomical (PADUA) classification to predict the risk of complications after PN [69]. Both scores evaluate the tumor size (R of RENAL score), the exophytic or endophytic location of the tumor (E), the proximity of the collecting system (N), the anterior or posterior aspect (A) and the location relative to the polar line (L). The PADUA

score adds two other criteria: the renal rim of the tumor (Lateral or Medial) and the invasion of the renal sinus.

Several external validations of each classification have already been published [70-73]. The present study intends to compare the two scores as predictors of major complications, conversion to radical nephrectomy, warm ischemia time (WIT) and postoperative renal function (eGFR) in patients undergoing PN for renal tumor.

## **Materials and Methods**

### **Patients and Tumors**

Between January 2008 and January 2011, the files of 177 consecutive patients with a renal tumor candidate for a PN were retrospectively recorded. Patients and tumor characteristic, surgical management and perioperative outcomes were extracted from our department kidney cancer prospectively maintained database. All patients had a preoperative Computed Tomography (CT) scan or a Magnetic Resonance Imaging (MRI) with coronal reconstruction. Surgery was performed by 3 experienced surgeons: 2 surgeons performing open extra peritoneal PN, and 1 surgeon performing transperitoneal laparoscopic PN. Renal artery clamping was performed in 150 cases.

### **Measurements**

RENAL and PADUA scores were determined by the same observer based on the preoperative CT-scan or MRI. Scores were then separated into 3 groups of increasing complexity: low (RENAL 4-6, PADUA 6-7), moderate (RENAL 7-9, PADUA 8-9) and high (RENAL 10-12, PADUA 10-14).

Patient age, gender, body mass index (BMI), American Society of Anesthesiologists (ASA) score, tumor size, RENAL score, PADUA score, surgery approach, operative time, warm ischemia time (WIT), estimated operative blood loss (EBL), transfusion rate, pathologic data, margin status, hospital length of stay and postoperative estimated glomerular filtration rate (eGFR) were extracted from a prospectively gathered database.

Per- and post-operative early (<30 days) complications were recorded, graded using the Clavien-Dindo classification [74] and aggregated into minor (Clavien 1-2) and major complications (Clavien 3-4). Conversions to Radical nephrectomy (RN) were noted and we separated RN secondary to a complication and RN for oncologic reasons (positive frozen section, inability to remove the tumor with an adequate safety margin). Cases of RN for oncologic reasons (safety margins, extension into the renal sinus) (n=24) were excluded from the analysis of complications and warm ischemia time. WIT were evaluated by separating the population into 3 groups (<20 min, 21-30 and >30 min), as presented by Lane and al.[75]. Postoperative renal function was assessed by the latest eGFR using the modification of diet in renal disease equation [76].

### **Statistical analysis**

Parametric continuous variables are given as the median and interquartile range (IQR: Q1-Q3). For the univariate analysis, the student t test and the Mann-Whitney U test were performed to compare continuous variables, a Pearson's Chi-squared test (with Yates' continuity correction as appropriate) for categorical variables. Multivariate analyses using logistic regression (or ordinal logistic regression as appropriate) were performed for estimating adjusted Odds Ratio (aOR) on potential confounding factors. Receiver Operative Characteristic (ROC) analysis were performed to compare the accuracy of both scores for major complications, conversions to radical nephrectomy (RN) and WIT. For all statistical analyses, a two-sided  $p < 0.05$  was considered statistically significant. All data were analyzed with R, the free software environment for statistical computing and graphics, version 2.13.1 (2011-07-08).

### **Results**

Patient, tumor characteristics, surgical management and perioperative outcomes are detailed in **Table 1 and 2**. Median RENAL Nephrometry Score was 7 (IQR: 6-8) and median PADUA score was 8 (IQR: 8-10).

<b>n = 177</b>	
<b>Age</b>	55 (48-66)
<b>Gender (Male)</b>	122 (68.9%)
<b>BMI</b>	25.4 (22.8-27.6)
<b>Laterality right</b>	90 (50.8%)
<b>ASA score <math>\geq</math> 3 (n=164)</b>	46 (26.0%)
<b>Malignant tumor</b>	141 (79.7%)
<b>Tumor size (mm) (n=176)</b>	31 (20-45)
<b>Location</b>	
<b>Low</b>	72 (40.7%)
<b>Mid</b>	58 (32.8%)
<b>Sup</b>	47 (26.6%)
<b>RENAL NS</b>	7 (6-9)
<b>RENAL location</b>	
<b>A</b>	80 (45.2%)
<b>P</b>	62 (35.0%)
<b>x</b>	35 (19.8%)
<b>RENAL NS groups</b>	
<b>Low</b>	72 (40.7%)
<b>Moderate</b>	87 (49.2%)
<b>High</b>	18 (10.2%)
<b>PADUA</b>	8 (8-10)
<b>PADUA location</b>	
<b>A</b>	80 (45.2%)
<b>P</b>	62 (35.0%)
<b>x</b>	35 (19.8%)
<b>PADUA groups</b>	
<b>Low</b>	42 (23.7%)
<b>Moderate</b>	82 (46.3%)
<b>High</b>	52 (29.4%)

Continuous variables are expressed as median and interquartile range. Categorical data are expressed as number and percentage

**Table 1 - Demographic data and tumor characteristics**

<b>n = 177</b>	
<b>Laparoscopy</b>	18 (10.1%)
<b>Operative Time (min) (n=167)</b>	135 (120-180)
<b>Hospital stay (days) (n=174)</b>	9 (8-11)
<b>Conversion to radical nephrectomy</b>	30 (16.9%)
<b>Positive margins (n=158)</b>	3 (1.69%)
<b>Blood transfusions (n=176)</b>	31 (17%)
<b>Estimated blood loss (ml) (n=176)</b>	298 $\pm$ 532
<b>WIT (min) (n=169)</b>	18 (11-25)
<b>Post operative eGFR (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (n=67)</b>	67.28 (53.19-83.33)
<b>Overall complications</b>	66 (37.3%)
<b>Minor (Clavien 1-2)</b>	41 (23.2%)
<b>Major (Clavien 3-4)</b>	25 (14.1 %)
<b>Surgical complications</b>	39 (22.0 %)
<b>Medical complications</b>	31 (10.2%)

Continuous variables are expressed as median and interquartile range except for estimated blood loss expressed as mean  $\pm$  SD. Categorical data are expressed as frequency and percentage

**Table 2 - Operative characteristics and perioperative outcomes**

High grade complication rate was 14.1%. Overall complications included: 7 (3.9%) urine leak, 5 (2.8%) pseudo aneurysms requiring an embolization, 6 (3.4%) wound infections, 1 renal artery thrombosis, 8 (4.4%) perinephretic haematomas, 7 (4%) ileus, 2 (1.1%) splenic injuries requiring splenectomy, 9 (5%) acute renal failure including one requiring a permanent dialysis. Eight (4.4%) thrombo-embolic complications and 6 (3.3%) cardio-pulmonary complications occurred. Transfusion rate was 17.5 %.

n = 177	Conversion to RN (n=30)	Partial nephrectomy success (n=147)	p value
Age	55.11 ± 12.9	57.47 ± 12.4	0.35
Gender (Male)	20 (66.7)	102 (69.4)	0.93
BMI	26.66 (24.26-27.68)	25.31 (22.70-27.42)	0.13
Laterality right	17 (56.7)	73 (49.6)	0.61
Laparoscopy	4 (13.3)	14 (9.5)	0.77
ASA score			0.95
- 1	7 (23.3)	45 (30.6)	
- 2	10 (33.3)	56 (38.1)	
- 3	7 (23.3)	39 (26.5)	
Malignant tumor	27 (90)	114 (77.5)	0.19
Tumor size (mm) (n=176)	40 (30-53.75)	30 (20-40)	<b>0.014 *</b>
Location			0.48
- Low	14 (43.7)	58 (39.4)	
- Mid	7 (23.3)	51 (34.7)	
- Sup	9 (30)	38 (25.8)	
RENAL NS	8 (7-9)	7 (6-8)	<b>0.011 *</b>
RENAL location			0.59
- A	11 (36.7)	69 (46.9)	
- P	12 (40.0)	50 (34.0)	
- x	7 (23.3)	28 (19.1)	
RENAL NS groups			<b>0.017 *</b>
- Low	6 (20.0)	66 (44.9)	
- Moderate	18 (60.0)	69 (46.9)	
- High	6 (20.0)	12 (81.6)	
PADUA	9 (8-10)	8 (7-10)	<b>0.018 *</b>
PADUA groups			0.055
- Low	4 (13.3)	39 (26.5)	
- Moderate	12 (40.0)	70 (47.6)	
- High	14 (46.7)	38 (25.8)	

Continuous variables are expressed as median and interquartile range. Categorical data are expressed as frequency and percentage

**Table 3 - Conversion to radical nephrectomy**

In univariate analysis (**Table 3**), in comparison with patients who benefitted from a successful PN (n=147), patients undergoing a RN (n=30) had the largest tumors (40 mm vs. 30 mm, p=0.014) and the highest scores (RENAL: 8 vs. 7, p=0.011; PADUA: 9 vs. 8, p=0.013).

Using multivariate logistic analysis adjusting on surgical approach (**Table 4**), BMI, age and gender, original scores appear to be comparable for predicting a conversion to RN (RENAL: OR=1.32, p=0.017; PADUA: OR= 1.35, p=0.017). Nevertheless RENAL NS complexity groups present a stronger association than PADUA with the risk of eventually performing a RN, independently of the group. When evaluating PADUA complexity groups, the moderate complexity group was not a better predictor of conversion to RN than the low complexity group (OR=1.83, NS).

n = 177	RENAL NS (95% CI)			PADUA (95% CI)		
<b>Conversion to radical nephrectomy</b>	OR = 1.32 (1.05-1.65), <b>(p = 0.017*)</b>			OR = 1.35 (1.06, 1.74), <b>(p = 0.017*)</b>		
	RENAL NS groups			PADUA groups		
	Low	Moderate	High	Low	Moderate	High
<b>Conversion to radical nephrectomy</b>	1	OR = 2.87 (1.07-7.67), <b>(p = 0.033*)</b>	OR = 5.5 (1.52-19.94), <b>(p = 0.015*)</b>	1	OR = 1.67 (0.55-6.13), (NS)	OR = 3.59 (1.08-11.9), <b>(p = 0.043*)</b>

**Table 4 - Multivariate logistic regression to predict conversion to radical nephrectomy between RENAL NS and PADUA used as a continuous variable (gray) and as complexity groups (white)**

Major complications are represented in **Table 5**.

All patients n=177	n (%)
<b>Genito-urinary</b>	
Urinary leak	7 (3.9)
Embolization pseudo aneurysm	5 (2.8)
Acute kidney injury	9 (5)
Dialysis	1 (0.5)
Wound infection	6 (3.4)
Renal artery thrombosis	1 (0.5)
Nephrectomy for complication	5 (2.8)
Perinephric hematoma	8 (4.4)
<b>Cardio-pulmonary</b>	
Myocardial ischemia	1 (0.5)
Pleural effusion	2 (1.1)
Pneumonia	3 (1.7)
<b>Thrombo-embolic</b>	
Deep vein thrombosis	4 (2.2)
Pulmonary Embolism	4 (2.2)
<b>Gastro-intestinal</b>	
Colitis	4 (2.2)
Ileus	7 (4)
Splenic bleeding	2 (1.1)
Wound dehiscence	1 (0.5)
<b>Others complications</b>	
Transfusion	31 (17.5)
Fever of unknown origin	2 (1.1)
Allergy	1 (0.5)
Acute adrenal insufficiency	1 (0.5)

**Table 5 – Complications**

BMI ( $p < 0.001$ ) was significantly associated with a higher risk of complication. The malignancy of the tumor ( $p = 0.08$ ) also showed a trend for such an association. RENAL and PADUA scores were not correlated to a higher risk of major complications. In multivariable analysis, adjusting on surgical approach, BMI, age and gender, RENAL and PADUA groups were not predictors of major complications (RENAL: OR=1.09,  $p = 0.456$ ; PADUA: OR=1.1,  $p = 0.505$ ) (Table 6 and 7).

n = 153	Without Major Complication (Clavien 0-1-2) (n=132)	With Major Complication (Clavien 3-4) (n=21)	p value
Age	56 (47-63.25)	55 (52-67)	0.23
Gender (Male)	90 (68)	17 (80.9)	0.35
BMI	24.91 (22.37-27.24)	27.64 (26.54-28.37)	<0.001*
Laterality right	68 (51.5)	9 (42.8)	0.61
Laparoscopy	11 (8.3)	4 (19.0)	0.25
ASA score			0.47
- 1	52 (39.4)	9 (42.8)	
- 2	45 (34.1)	6 (28.6)	
- 3	35 (26.5)	6 (28.6)	
Malignant tumor	100 (75.8)	20 (95.2)	0.008*
Size (mm)	30 (20-40)	33.50 (23.75-42)	0.67
Location			0.88
- Low	52 (39.4)	9 (42.8)	
- Mid	45 (34.1)	6 (28.6)	
- Sup	35 (26.5)	6 (28.6)	
RENAL NS	7 (6-8)	7 (5-9)	0.86
RENAL location			0.55
- A	60 (45.4)	12 (57.1)	
- P	46 (34.8)	5 (23.8)	
- x	46 (34.8)	4 (19)	
RENAL NS groups			0.51
- Low	59 (44.7)	10 (47.6)	
- Moderate	63 (47.7)	8 (38.1)	
- High	10 (7.6)	3 (14.3)	
PADUA	8 (7-10)	8 (8-9)	0.75
PADUA groups			0.77
- Low	34 (25.8)	6 (28.6)	
- Moderate	63 (47.7)	11 (52.4)	
- High	35 (26.5)	4 (19.0)	

Table 6 - Major complications

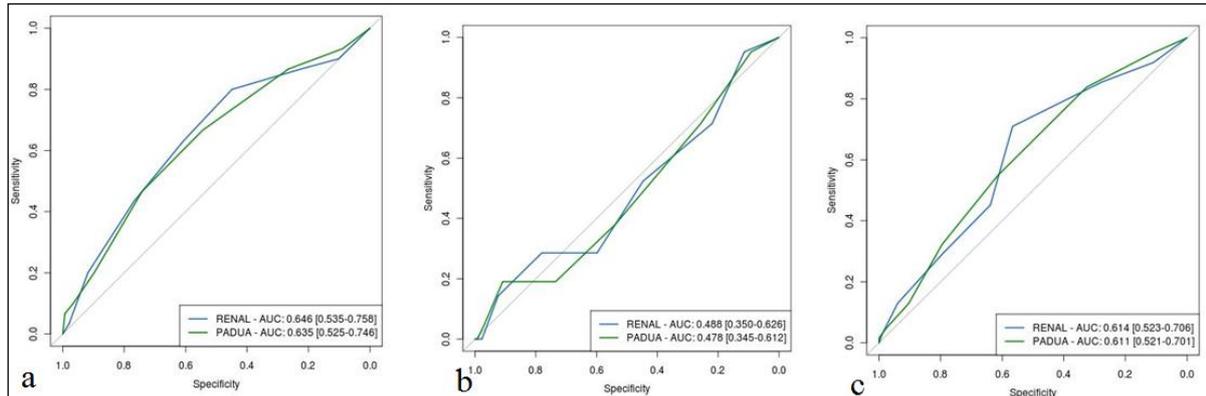
n = 153	RENAL NS (95% CI)			PADUA (95% CI)		
Major complication (Clavien 3-4)	OR = 0.98 (95%IC 0.76-1.31), p = 0.987			OR = 1.03 (95% IC 0.75-1.41), p=0.862		
	RENAL NS groups			PADUA groups		
	Low	Moderate	High	Low	Moderate	High
Major complication (Clavien 3-4)	1	aOR = 0.83 (0.29-2.36), p=0.731	aOR = 2.16 (0.48-9.69), p=0.313	1	aOR = 1.08 (0.35-3.36), p=0.889	aOR = 0.77 (0.19-3.13), p=0.716

Table 7 - Multivariable analysis for prediction of major complications after adjustment by RENAL and PADUA scores as a continuous variable (gray) or as complexity groups (white)

In univariate analysis (Table 8), WIT was associated with laparoscopic approach (p=0.025), ASA score (p=0.022), the polar location of the tumor (p=0.054), RENAL as a continuous variable (p=0.035) or separated in complexity groups (p=0.022) and PADUA as a continuous variable (p=0.025). In multivariate analysis, after adjustment RENAL and PADUA

score were both independent predictor of WIT. Location in the upper pole and laparoscopic approach also were independent predictors of WIT.

ROC curves designed for both scores considered as a continuous variable and their comparison are exposed in **figure 1**.



**Figure 1 - ROC Curves comparing a-the prediction accuracy of conversion to RN by RENAL and PADUA score (p=0.066) b-major complications (p=0.74) c-WIT (p=0.87)**

For each ROC analysis, no statistical difference was shown between RENAL and PADUA ROC curves for either the risk of conversion to RN (figure 1-a, RENAL AUC=0.646, PADUA AUC=0.635, p=0.66) or the risk of major complications (figure 1-b, RENAL AUC=0.488, PADUA AUC=0.478, p=0.74) or the risk of increased WIT (figure 1-c, RENAL AUC=0.614, PADUA AUC=0.61, p=0.87).

<b>N = 145</b>	<b>WIT≤20 (n=83)</b>	<b>20&lt;WIT&lt;30 (n=36)</b>	<b>WIT≥30 (n=26)</b>	<b>p value</b>
<b>Age</b>	57.05±12.49	53.94±12.51	52.27±12.94	0.17
<b>Sex Male</b>	59 (71.1)	26 (72.2)	19 (73.1)	0.97
<b>BMI</b>	25.61 (22.74-27.84)	25.16 (22.79-27.44)	24.69 (22.83-27.24)	0.61
<b>Side Right</b>	44 (53)	16 (44.4)	13 (50)	0.69
<b>Laparoscopy</b>	5 (6.0)	8 (40.0)	2 (7.7)	<b>0.025*</b>
<b>ASA score</b>				
- 1	26 (31.3)	8 (22.2)	10 (38.4)	<b>0.022*</b>
- 2	32 (42.2)	10 (27.8)	13 (50)	
- 3	20 (24.1)	16 (44.4)	2 (7.7)	
- NA	5 (6.0)	2 (5.5)	1 (3.8)	
<b>Malignant tumor</b>	62 (74.7)	32 (88.9)	21 (80.8)	0.20
<b>Size (mm)</b>	30 (20-40)	27.50 (17-40)	37.50 (30-49.5)	<b>0.022*</b>
<b>Location</b>				
- Low	41 (49.4)	12 (33.3)	5 (19.2)	<b>0.05*</b>
- Mid	25 (30.1)	12 (33.3)	13 (50)	
- Sup	17 (20.5)	12 (33.3)	8 (30.8)	
<b>RENAL NS</b>	6 (5-8)	7 (6-8)	8 (6.25-9)	<b>0.035*</b>
<b>RENAL location</b>				
- A	42 (50.6)	17 (47.2)	10 (38.4)	0.77
- P	28 (33.7)	11 (30.6)	10 (38.4)	
- x	13 (15.7)	8 (22.2)	6 (23.1)	
<b>RENAL NS groups</b>				
- Low	47 (54.7)	11 (30.5)	7 (26.9)	<b>0.022*</b>
- Moderate	31 (37.3)	20 (55.6)	16 (61.5)	
- High	5 (6.0)	5 (13.9)	3 (11.5)	
<b>PADUA</b>	8 (7-9)	8 (8-9.25)	9 (8-10)	<b>0.025*</b>
<b>PADUA groups</b>				
- Low	27 (32.5)	7 (19.4)	3 (11.5)	0.083
- Moderate	39 (47.0)	20 (55.6)	12 (46.1)	
- High	17 (20.5)	9 (25.0)	11 (42.3)	
<b>Post operative eGFR (ml/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>	70.78 (53.65-85.56)	70.22(56.07-82.93)	67.83 (55.91-76.39)	0.8

**Table 8: Warm ischemia time separated in 3 groups**

Concerning postoperative renal function, in multivariate linear analysis (**Table 9**), after adjustment on WIT, age, BMI, ASA score and EBL, neither RENAL NS nor PADUA was a predictor of postoperative eGFR (respectively  $\beta=0.02$ , 95% IC: -2.8; 3.3,  $p=0.87$  for RENAL NS and  $\beta=0.022$ , 95% IC: -3,104; 3,673,  $p=0.87$  for PADUA).

	Ordinal OR	95%CI	P value
<b>a</b>			
<b>RENAL NS groups</b>			
Moderate complexity	4.321	1.969-9.941	<b>&lt;0.001*</b>
High complexity	4.86	1.364-17.726	<b>0.008*</b>
<b>ASA</b>			
2	0.93	0.397-2.183	0.43
3	0.732	0.296-1.792	0.24
<b>Laparoscopic vs. open</b>	2.841	0.934-8.589	<b>0.032*</b>
<b>Location</b>			
Mid vs. lower	2.056	0.855-5.027	0.055
Upper vs. low	3.701	1.523-9.306	<b>0.002*</b>
<b>b</b>			
<b>PADUA groups</b>			
Moderate complexity	2.462	1.007-6.486	<b>0.029*</b>
High complexity	4.92	1.704-15.12	<b>0.002*</b>
<b>ASA</b>			
2	1.041	0.449-2.429	0.46
3	0.729	0.298-1.764	0.24
<b>Laparoscopic vs. open</b>	2.513	0.836-7.472	<b>0.048*</b>
<b>Location</b>			
Mid vs. lower	2.209	0.937-5.308	<b>0.037*</b>
Upper vs. lower	3.298	1.381-8.114	<b>0.004*</b>

**Table 9 - Ordinal logistic regression predicting WIT adjusted to ASA score, surgical approach, location of the tumor and RENAL groups (a) or PADUA groups (b)**

## Discussion

RENAL NS was first published in 2009 by Kutikov and Uzzo to develop a standardized score describing anatomical characteristics of renal tumors based on the preoperative imaging [68]. External validation of the RENAL NS as a predictor of complications following PN has already been described in several publications [70-73].

The same year, Ficcarra et al. described the PADUA classification, another standardized score to describe renal tumors, and showed that the PADUA score was able to predict medical and surgical complications after PN [69].

Both scores only differ by few parameters: the extension to the collecting system and the sinus are described in the PADUA score, providing a more complete description of the renal tumor. Evaluating the distance between the tumor and the collecting system on CT scan as required by the RENAL NS is difficult and could alter the reproducibility of the score. Also the evaluation of the location in the coronal plane requires specific coronal

reconstructions. Initial publications describing both scores have shown their reproducibility [68, 69, 71].

Few studies have already attempted to compare both scores regarding post-operative complications, and many discrepancies exist between these studies. Internal validation of RENAL NS showed a significant association with the risk of developing major complications after PN [77]. Okhunov et al. showed on a relatively small number of patients, an association between RENAL NS, PADUA ,C-Index and WIT and postoperative renal function, but not with the occurrence of complications, estimated blood loss and length of stay [78]. Hew et al. on the opposite showed that the highest categories of PADUA and RENAL scores could predict the risk of perioperative complications of PN, without evaluating the postoperative renal function [79].

In this context, the present study provides a comparison of RENAL NS and PADUA score based on a population of 177 patients candidates for a partial nephrectomy, gathering data from a prospectively maintained database. We compared the ability of both scores to predict the risk of major complications and conversion to radical nephrectomy, the warm ischemia time and postoperative renal function.

We described a higher rate (16.9%) of conversion to radical nephrectomy than previous series. Galvin et al. recently published a rate of conversion of only 6%[80]. This might be explained by a large majority of conversions to radical nephrectomy for oncologic reasons in our series (80 %). Indeed the systematic attempt to cut off and remove the tumor in a conservative manner leads to an increased number of intraoperative conversion. We deliberately chose not to exclude these cases where PN could not be performed with a sufficient safety margin or because of an extension of the tumor to the renal sinus, every time a partial nephrectomy had appeared feasible on preoperative imaging. It explained a higher rate of conversion, but allowed an intention-to-treat analysis. The conversion to RN rate considering only surgical complications in our series was 2.8%.

RENAL and PADUA scores were not correlated to the risk of major complication after PN, differing from previously published series [69, 73]. We described a major complication rate (14.1 %) similar to those reported in the literature [79, 81, 82]. We chose to focus only on major complications (Clavien 3-4) in the statistical analysis since they are of clinical

interest by lengthening the total hospital stay and requiring either intensive care unit admission or invasive procedures for their management. In univariate analysis, only BMI was significantly correlated to the risk of major complication. In multivariate analysis, none of the two scores predicted a higher risk of complication. These results contradict the previous results published by Simhan and Hew [77, 79]. The latter reported an association between high categories of RENAL and PADUA scores and the occurrence of complications independently of the complication grade analyzed. The comparison of ROC curves designed to evaluate the predictive value of each score regarding major complications showed no significant difference between either.

The median ischemia time in this study was 18 minutes, very similar to other previously published series. Hew et al. showed the ability of RENAL and PADUA scores to predict the duration of warm ischemia time based on a series of 83 patients[79]. The relationship between warm ischemia time and remaining renal function after partial nephrectomy has been described in several series [75, 83, 84]. Nevertheless, some series emphasized the importance of parenchymal preservation as an independent predictive factor of postoperative renal function as long as the warm ischemia time remained acceptable. In the present study, RENAL and PADUA scores did not predict postoperative renal function but did predict the duration of warm ischemia time. According to previous publications and an international consortium that advocated limiting WIT to 20 min or less when possible, we separated our population in 3 groups of growing WIT. Postoperative renal function was not associated with any of the 3[85]. The association between the two scores and WIT could only be considered a marker of the technical difficulty of a PN.

Regarding ROC curves designed for each score to evaluate the risk of conversion to radical nephrectomy and increased duration of the warm ischemia time, no statistical difference was found between the two scores. No score could therefore be proven superior in estimating the difficulty of a PN or the risk of increased warm ischemia time.

We therefore showed, according to the literature, that RENAL and PADUA scores were both independent predictive factors of the risk of conversion to radical nephrectomy and warm ischemia time during partial nephrectomy [78, 79, 82]. Both scores proved

excellent preoperative indicators of the difficulty of a partial nephrectomy but failed to predict postoperative outcomes.

The main limitation of this study lies in its retrospective nature. Bias due to interobserver reproducibility has been limited by the retrospective evaluation of the preoperative imaging by a single observer. These results might be biased by the relative experience of each operator and the learning curve in laparoscopy. However, in multivariate analysis, laparoscopy predicts a longer WIT but no increased risk of complications or conversion to radical nephrectomy. Also, the choice to only take into consideration major complications because of their clinical significance may have influenced the results. The absence of correlation between the scores and the postoperative renal function has to be considered in light of a relatively small population size and a limited follow-up.

## **Conclusion**

RENAL and PADUA scores were both predictors of the risk of conversion to radical nephrectomy and duration of warm-ischemia time. None of the scores were significantly correlated to postoperative outcomes. The comparison of the two scores showed no statistical difference in the prediction of the risk of conversion to radical nephrectomy, major complication, duration of warm-ischemia time and postoperative renal function. These results must be confirmed by further prospective studies.

### **3. Tumeurs bilatérales du rein**

Nous avons réalisé une étude sur notre série de 31 patients avec tumeurs bilatérales du rein avec pour objectifs d'étudier la concordance histologique, les modalités d'apparition et leurs impacts sur la survie spécifique.

Dans notre série, la concordance histologique des 2 lésions est la plus fréquente. Cependant en cas de discordance histologique, une deuxième lésion bénigne n'est pas rare

encourageant la pratique d'une biopsie de la lésion. Les tumeurs bilatérales synchrones ont semblé dans notre série de moins bon pronostic que les lésions métachrones.

## **Bilateral renal masses: pathologic concordance and impact of temporal presentation**

**Article original**

**Présentation orale au 103<sup>e</sup> congrès de l'Association Française d'Urologie**

**Objectives:** To evaluate the pathologic concordance of bilateral renal masses and the influence of synchronous or asynchronous occurrence on patient long term survival.

**Materials and methods:** Thirty-one consecutive patients with bilateral synchronous (n=17, 55.0%) or asynchronous (n= 14, 45.0%) renal masses were retrospectively reviewed from January 2000 to December 2010. We included all patients with confirmed diagnosis on pathologic examination of a specimen or a percutaneous biopsy and evidence of angiomyolipoma on CT. Survival was assessed using the Kaplan-Meier method.

**Results:** The first lesion was larger than the second (60 vs. 30 mm,  $p < 0.001$ ). Pathologic concordance rate between tumors was 87.1%. A clear cell carcinoma was associated with a papillary carcinoma in 3.2 %, and an angiomyolipoma in 6.4 %. Median time of occurrence of a metachronous lesion was 50 months (IQR: 24; 92). Disease-free survival at 5 and 10 years was 87.2 % and 78.5 %. No statistical difference in disease free survival was observed between synchronous and metachronous tumors.

**Conclusion:** Discordant pathology between bilateral renal masses is uncommon, with a slight probability of benign tumor. Occurrence of a metachronous tumor can exceed 10 years.

## **Introduction**

Most renal tumors are sporadic. Bilateral masses are relatively uncommon representing 3-5% of cases of kidney tumors [2, 15, 86]. Hereditary syndromes are identified in 2 to 4% of renal tumors. Bilateral tumors are more common in hereditary syndromes associated with genetic mutations. They include Von Hippel-Lindau disease, tuberous sclerosis and Birt-Hogg-Dube syndrome [87].

Genetic studies have been conducted in small populations of patients with bilateral sporadic renal tumors and suggest an independent pathogenic mechanism in both kidneys [87]. Very few data exist on the pathologic concordance of bilateral renal tumors.

This study aims to compare histopathologic results of both lesions and evaluate the long term oncological outcome of patients with bilateral malignant renal tumors.

## **Materials and methods**

From a prospectively maintained database of 895 patients, we identified 40 patients with bilateral renal tumors between January 2000 and December 2010. This study received institutional review board approval. All patients had synchronous or metachronous bilateral renal tumors. Nine patients were excluded because of lack of histopathologic data. Demographic characteristics (age, gender, body mass index (BMI), American Society of Anesthesiology (ASA) score and tumor characteristics (histological type, tumor size, TNM stage (UICC 2009), Fuhrman grade) were recorded. Time of occurrence of a metachronous lesion, management and survival were assessed.

All patients underwent CT and / or MRI. Imaging was sufficient in 3 cases of benign tumors (angiomyolipomas) to allow a diagnosis. In other cases, diagnosis was obtained by tumor biopsy (n= 15) or histopathologic examination of a surgical specimen (partial (n=22) or radical nephrectomy (n=22)). The first treated tumor was referred to as the first tumor independently of the synchronous or metachronous detection mode.

Pathologic investigations were performed by one pathologist (DP), and tumors were classified using Heidelberg classification.

Data were presented as median and interquartile range (IQR) or frequency (%) for continuous and categorical variables, respectively. Bivariable comparisons were performed using independent Mann-Whitney U-test for continuous data and Fisher's exact test for categorical data. The significance level was chosen at 0.05.

Statistical analysis was performed using PASW version 18 (SPSS Inc, Chicago, IL).

Survival rates were calculated for bilateral RCC (n= 22) from the date of the first operation until the last follow-up or death, according to the Kaplan-Meier method and compared using the log-rank test.

## Results

Demographic data and tumor characteristics are presented in **Table 1**. Among the 31 patients included in the study, 25 were male (81%). The median age at diagnosis of first lesion was 56.5 years (IQR: 49 - 66). Median BMI was 26.6 kg/ m<sup>2</sup> (IQR: 23.5 - 28). Twenty-three patients (74%) had an ASA score less than or equal to 2.

Median age at diagnosis (IQR)	56.5 (49 ; 66)
Male gender	25 (81%)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) (IQR)	26.6 (23.5-28)
ASA score	
1	9 (29 %)
2	14 (45 %)
3	7 (23 %)
4	1 (3 %)
Median size of the 2 synchronous tumor [88] (IQR)	33 (21-64)
Median size of the first metachronous tumor [88] (IQR)	70 (45-88)
Median size of the second metachronous tumor (n=14) [88] (IQR)	30 (19-44)
Symptoms at first tumor diagnosis	5 (16%)
Symptoms at second tumor diagnosis (n=14)	2 (14.3 %)
Synchronous disease	17 (55%)
Time to second lesion (months) (IQR)	50 (24 ; 92)
Preoperative eGFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) (IQR)	74.39 (55.7 ; 92.5)
Latest eGFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) (IQR)	54.1 (42.8 ; 64.7)
Follow-up (months) (IQR)	53.9 (25.2-86.2)

Table 1 - Demographic characteristics and clinical data

Of the 31 patients, 17 (55%) had synchronous renal tumors at diagnosis. For 26 patients (84%), the first tumor was discovered incidentally on abdominal imaging. In our series, 2 patients had metastatic disease at diagnosis. Considering the metachronous group, the second tumor was detected at a median of 50 months (IQR: 24 - 92) after diagnosis of the first tumor.

Histologic results are reported in **table 2**. Histopathologic subtypes were not found to be significantly different between the first and the second tumor ( $p=0.86$ ). The first lesion was significantly larger than the second (60 vs. 30 mm,  $p<0.001$ ). Histologic concordance rate among tumors was 87.1%. A clear cell carcinoma was followed in 3 cases (15.8%) by a benign tumor (papillary carcinoma ( $n = 1$ ), angiomyolipoma ( $n = 2$ )). An oncocytoma was coexisting with an angiomyolipoma (**table 2**). Among malignant tumors, Fuhrman grade was not found to be significantly different between the first and the second tumor (3 vs. 2) but a trend to a higher grade for the first tumor was observed ( $p=0.07$ ).

	First tumor	Second tumor	p-value
<b>Histopathology :</b>			0.86
- Conventional CCR	19 (61.3%)	16 (51.2%)	
- Papillary carcinoma	5 (16.1%)	6 (19.4%)	
- Oncocytoma	5 (16.1%)	6 (19.4%)	
- Angiomyolipoma	2 (6.5%)	3 (9.7%)	
<b>Median tumor size [88](IQR)</b>	60 (38-75)	30 (20-40)	<b>&lt; 0.001*</b>
<b>Median Fuhrman grade (IQR)</b>	3 (2-3)	2 (2-2)	0.07
<b>Pathologic stage (TNM 2009)</b>	n=23	n=20	0.09
- T1a	7 (30.4%)	15 (75.0 %)	
- T1b	3 (13.0 %)	1 (5.0 %)	
- T2a	4 (17.4 %)	1 (5.0 %)	
- T2b	2 (8.7 %)	0	
- T3a	5 (21.7 %)	3 (15.0 %)	
- T3b	2 (8.7 %)	0	
<b>pN (TNM 2009)</b>			0.27
- Nx	19 (82.6 %)	16 (80.07 %)	
- N0	4 (17.4 %)	4 (20.0 %)	
- N1	0	0	

**Table 2 - Comparison of histopathologic results between the first and the second tumor**

A percutaneous biopsy for synchronous tumors in our series was performed in 12 patients (39%) for both tumors and in 8 patients (26%) for one of the two masses. Considering metachronous tumors, 9 patients (64.7%) had a percutaneous biopsy of the

second tumor. Fifteen tumors had a pathologic examination using only a percutaneous biopsy. No difference was found between metachronous and synchronous tumors with respect to age, gender, histopathologic type and Fuhrman grade (**table 3**). Median tumor size in case of metachronous disease appeared larger (70 vs. 45 mm), but the difference was not significant ( $p= 0.36$ ).

	Synchronous disease n=17	Metachronous disease n=14	p-value
<b>Median age (IQR)</b>	56.9 (48.8-70.2)	55.1 (47.4-64.9)	0.65
<b>Median tumor size [88](IQR)</b>			
<b>First tumor</b>	45 (30-80)	70 (37.5-90)	0.36
<b>Second tumor</b>	28 (20-41.5)	30 (16-45.2)	0.93
<b>Median Fuhrman grade (IQR)</b>			
<b>First tumor</b>	3 (2-3)	2.5 (2-3)	0.87
<b>Second tumor</b>	2 (2-3.5)	2 (1.2-2)	0.31
<b>First tumor histopathology :</b>			0.54
<b>Conventional CCR</b>	9 (52.9 %)	10 (71.4 %)	
<b>Papillary carcinoma</b>	3(17.6 %)	2 (14.3 %)	
<b>Oncocytoma</b>	3 (17.6 %)	2 (14.3 %)	
<b>Angiomyolipoma</b>	2 (11.9 %)	0 (0 %)	
<b>Second tumor histopathology</b>			0.37
<b>Conventional CCR</b>	7 (41.2 %)	9 (64.3 %)	
<b>Papillary carcinoma</b>	4 (23.5 %)	2 (14.3 %)	
<b>Oncocytoma</b>	4 (23.5 %)	2 (14.3 %)	
<b>Angiomyolipoma</b>	2 (11.8 %)	1 (7.1 %)	

**Table 3 - Comparison of synchronous and metachronous tumor characteristics**

Treatment characteristics are reported in **table 4**. Management was surgical in 83.8 % of patients. Combination of partial nephrectomy and contra lateral radical nephrectomy (35.5%) was the most frequently performed treatment option, followed by 2 partial nephrectomies (12.9%). Active surveillance of both tumors was decided in one case of a bilateral angiomyolipoma detected on CT, and in 4 cases of bilateral oncocytomas after bilateral percutaneous biopsy. During follow-up of an angiomyolipoma, 2 RCC were detected (**table 5**). Abstention was decided in 2 cases of recurrent malignant tumor given patients' poor condition.

Treatment (n=31)	n (%)
Bilateral Radical Nephrectomy	3 (9.7%)
Radical Nephrectomy / Partial Nephrectomy	11 (35.5%)
Radical Nephrectomy / Thermoablation	1 (3.2%)
Radical Nephrectomy / Palliative care	2 (6.5%)
Radical Nephrectomy / Surveillance	2 (6.5%)
Bilateral Partial Nephrectomy	4 (12.9%)
Partial Nephrectomy / Thermoablation	1 (3.2%)
Partial Nephrectomy / Palliative care	1 (3.2%)
Partial Nephrectomy / Surveillance	1 (3.2%)
Bilateral Surveillance	5 (16.1%)

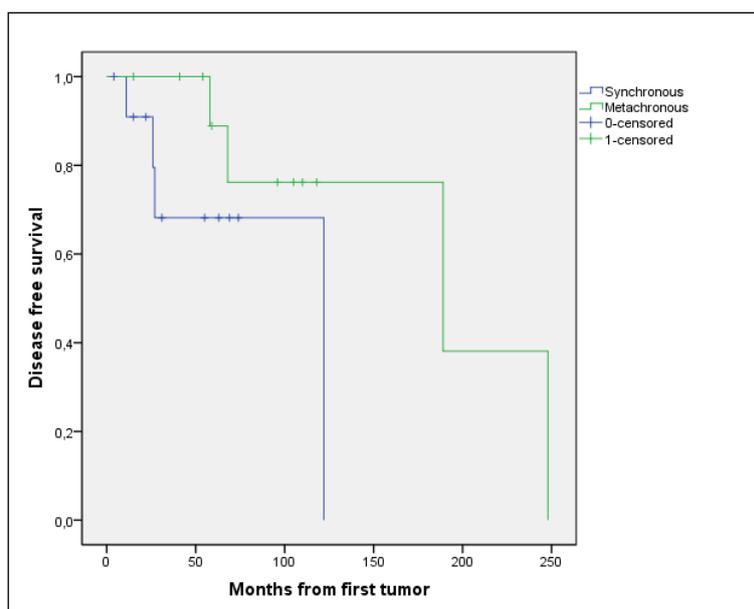
Table 4 - Treatment characteristics

Conventional CCR association with :	
- Conventional CCR	16 (84%)
- Papillary carcinoma	1 (5.3%)
- Oncocytoma	0
- Angiomyolipoma	2 (10.5%)
Papillary carcinoma association with :	
- Papillary Carcinoma	5 (83.3%)
- Conventional CCR	1 (16.7%)
- Oncocytoma	0
- Angiomyolipoma	0
Oncocytoma association with :	
- Oncocytoma	5 (83.3%)
- Angiomyolipoma	1 (16.7%)
Angiomyolipoma association with :	
- Angiomyolipoma	1 (25%)
- Oncocytoma	1 (25%)
- Conventional CCR	2 (50%)

Table 5 - Histopathologic types association

The median follow up of patients presenting with a malignant lesion was 53.9 months (25.2-86.2). The median disease-free survival was 122 months. The disease-free survival after 5 and 10 years was 87.2 % and 78.5 %.

Dividing the cohort into patients with synchronous and metachronous RCC, the estimated tumor free survival rate was 85.7% after 5 and 10 years for those with synchronous tumors and was 88.9% and 78.5% for those with metachronous tumors. The survival of these subgroups did not differ significantly ( $p= 0.13$ ) (**figure 1**).



**Figure 1 - Cancer-specific survival for synchronous versus metachronous tumors**

## Discussion

With a rate of 4.5 % of bilateral renal tumors, this series is consistent with recent literature showing an incidence of 3 to 5% [2, 15, 86]. We reviewed the records of 31 patients referred to a single center in 10 years for a bilateral renal tumor.

Our results showed that pathologic concordance tends to be the rule for bilateral renal tumors. Discrepancies exist but are not statistically significant. However it reminds us of the risk of occurrence of a malignant tumor during follow-up of a benign mass. No malignant tumor occurred after initial detection of an oncocytoma, and in all cases but one the same histology was found in both tumors. In one case the second tumor was found to be another benign lesion (angiomyolipoma). However, the occurrence of 2 RCC after the detection of an angiomyolipoma raises issues and calls for caution.

Bilateral tumors have, in our series, the usual histopathologic features of renal masses. Our concordance rate (87.1 %) is consistent with other series showing histologic concordance rates ranging from 73.2 to 98.1% of cases (**Table 5**) [88-94].

Seventy-four percent of the tumors were malignant. Among bilateral tumors, tumor size was significantly larger for the first tumor. This tendency might be tempered with the

longer follow-up period representing the care of patients in the early 2000's. This difference in tumor size can also be explained by an increased surveillance after an initial tumor and an earlier detection of the second.

The difference in tumor size between the first tumors discovered synchronously (45 mm) and asynchronously (70mm) seems consistent with data presented by Boorjian et al. showing that metachronous tumors are significantly larger than synchronous masses[89]. However, these results were not confirmed by Grimaldi et al. on a smaller sample [90]. The limited number of patients in our series explains why no significant difference was found in spite of an apparent difference in median size. In our series, 55% of tumors were detected synchronously. This appears consistent with data from the literature on bilateral tumors of the kidney [93], with a slight predominance of synchronous over metachronous lesions [92]. The time to detection of a metachronous renal tumor in our series ranged from 2 to 203 months with a median of 50 months. Two patients had a second lesion discovered more than 10 years after diagnosis of the first renal tumor (respectively after 146 and 203 months). These findings encourage extending the follow-up of kidney tumors beyond 10 years.

According to recent recommendations [2, 14], indications of percutaneous biopsy have increased, especially when an ablative therapy is considered. We believe that in case of bilateral tumors, a percutaneous biopsy could change the therapeutic management to avoid an unnecessary surgery [95]. In this series, 4 patients (12.9 %) avoided surgery thanks to a benign histology (oncocytoma) on a bilateral percutaneous biopsy.

The retrospective design of the study explains the heterogeneous management of the renal masses. Surgical treatment was performed for at least 87.5% of tumors. Our results seem comparable to other series considering they only took into account patients who underwent surgical treatment of at least one tumor. Despite the current development of minimally invasive techniques of thermoablation, this treatment is still proposed to a minority of patients (6.4% in our series), even in case of bilateral tumors, and almost exclusively for the second tumor. Recent series demonstrated the effectiveness of ablative treatments, which should gain traction in the management of bilateral tumors [96]. Bilateral

partial nephrectomy is also expected to expand significantly in the future given the development of techniques and growing experience.

	Temporal presentation		Pathologic concordance Both malignant or Benign-Benign	Pathologic discrepancies		
	Synchronous	Metachronous		Malignant- Malignant	Malignant- Benign	Benign- Benign
Zincke et Al. 1982, n=27	70.1%	29.9%	/	/		
Grimaldi et Al. 1998, n=33	/	/	97%	3%	/	/
Patel et Al. 2003, n=46	71.7%	28.3%	76.2%	23.8%		
Hintzy et Al. 2006, n=26	61.5%	48.5%	92.3%	7.7%	/	/
Klatte et Al. 2007, n=153	100%	/	93%	7%	/	/
Klatte et Al. 2007, n=120	/	100%	94.1%	1.7%	4.2%	/
Boorjian et Al. 2008, n=310	53.9%	46.1%	81.8%	7.7%	9.7%	0.8%
Rothman et Al. 2008, n=274	100%	/	94.9%	4.8%	0.3%	/
Becker et Al. 2008, n=101	42.6%	57.4%	73.2%	12.9%	13.9%	/
Patel et Al. 2011, n=297	100%	/	77.8%	12.1%	8.1%	2%
<b>Our series, n=31</b>	55%	45%	87.1%	3.2%	6.5%	3.2%

**Table 6 - Bilateral tumor series**

Survival analysis showed no significant difference in survival between the metachronous and synchronous groups. These findings are consistent with those of Becker et al[92]. The 5 year cancer-free survival rate in the study by Klatte et al. was found to be 87%. It is comparable to our results. Their study included more patients and involved several international centers. Still, only patient with synchronous RCC were included [97].

This study is not without limitations as were the previously published studies [92, 98]. The retrospective nature allows for a patient selection. However a prospective study of metachronous disease seems impossible. The histopathologic concordance was based on

either a pathologic specimen or a percutaneous biopsy analysis. There is extensive evidence on the reliability of the biopsy concerning histopathologic subtype [26]. Tumor grade is, however, known to be underestimated [27]. In the present study, the pathologic grade was found to be a little more aggressive on the first tumor without a significant difference. However, most of the Fuhrman grades were analyzed on a pathologic specimen. The limited number of patients included in the study and their heterogeneity is a bias for the survival analysis in spite of a long-term follow-up.

## **Conclusion**

Bilateral kidney tumors are a rare entity in daily clinical practice. Contra lateral masses share in most cases the same histologic subtype but discrepancies exist. The occurrence of a second benign lesion encourages performing a percutaneous biopsy. Metachronous lesions may occur with a delay beyond 10 years encouraging an extended follow up.

## **4. Néphrectomie partielle et thermoablation pour tumeur rénale**

### **1. Néphrectomie partielle et agents hémostatiques**

Nous avons réalisé une étude dans la série de néphrectomie partielle de notre centre avec pour objectif d'évaluer l'impact de l'utilisation d'un agent hémostatique au cours de la chirurgie partielle pour tumeur rénale sur les complications per et post-opératoires.

Dans notre série, l'utilisation d'un adjuvant hémostatique au cours de la néphrectomie partielle n'a pas semblé apporter de bénéfice sur les complications chirurgicales et les suites opératoires.

# **Impact de l'utilisation d'un agent hémostatique sur les complications péri-opératoires de la néphrectomie partielle**

Article original soumis à Progrès en Urologie en Juin 2012

**Objectif :** Evaluer l'intérêt de l'utilisation d'un agent hémostatique au cours d'une néphrectomie partielle pour prévenir les complications péri-opératoires.

**Matériel et méthodes :** Les dossiers de 131 patients consécutifs, pris en charge pour une tumeur rénale par néphrectomie partielle dans notre centre de 2005 à 2010 ont été analysés. Les modalités opératoires et l'utilisation d'un agent hémostatique ont été relevées. Les complications péri-opératoires et les suites ont été comparées entre le groupe avec agent hémostatique versus hémostase conventionnelle.

**Résultats :** Un agent hémostatique a été utilisé dans 91 cas (69.5%). Les deux groupes de patients n'étaient pas différents en terme d'âge, de sexe, de BMI, de score ASA, de taille tumorale et de score RENAL. Chez les patients opérés par cœlioscopie (10.7%), l'utilisation d'un agent hémostatique a été plus fréquente ( $p=0.04$ ). Concernant les données péri-opératoires, les deux groupes de patients n'étaient pas différents en termes de complications chirurgicales, de transfusion, de taux de conversion en néphrectomie radicale, de durée de clampage et de durée d'hospitalisation. En analyse multivariée, l'utilisation d'un agent hémostatique n'a pas été un facteur prédictif indépendant des complications postopératoires et des transfusions.

**Conclusion :** L'utilisation d'un agent hémostatique au cours de la néphrectomie partielle n'a pas semblé apporter de bénéfice sur les complications chirurgicales et les suites opératoires dans notre série. Le rapport utilité-coût de ces biomatériaux devait donc être discuté au cours de la chirurgie conservatrice du rein.

## **Introduction**

La néphrectomie partielle par voie ouverte est actuellement le traitement de référence pour les petites tumeurs localisées du rein [14]. La morbidité de la technique est

supérieure à la néphrectomie élargie, principalement en termes de risque hémorragique et de fistules urinaires [62, 99]. Les progrès récents de la technique ont permis son extension à la voie d'abord laparoscopique et à des tumeurs localisées au rein de plus grande taille (> 7 cm) pour des équipes entraînées [62].

Le risque hémorragique majoré de la technique par rapport à la néphrectomie élargie se justifie lorsqu'il est contrôlé pour permettre la meilleure préservation néphronique. Les techniques d'hémostases ont évolué avec à disposition des adjuvants hémostatiques permettant de compléter une hémostase chirurgicale soignée. L'efficacité de ces agents a été étudiée dans la littérature et a rapporté une amélioration de l'hémostase per-opératoire [100]. Cependant, les bénéfices de leur utilisation en complément de l'hémostase chirurgicale doit être discutée au vu de leurs coûts respectifs.

Notre objectif a été de comparer les données péri-opératoires des patients pris en charge par néphrectomie partielle pour une tumeur rénale avec utilisation ou non d'un adjuvant hémostatique au cours de l'intervention chirurgicale dans notre centre.

## **Matériel et méthodes**

### **Patients et méthodes**

Nous avons revu de manière rétrospective les dossiers des patients pris en charge dans notre centre par néphrectomie partielle pour une tumeur rénale entre Janvier 2005 et Décembre 2010. Tous les patients ont été inclus quelle que soit la voie d'abord et la technique de néphrectomie partielle utilisée. Les données ont été collectées pour chaque patient à partir d'une base de données, implémentée de façon prospective approuvée par le comité d'éthique du centre. Nous avons extrait de cette base l'âge de découverte de chaque lésion, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC), l'American Society of Anesthesiology (ASA) score, les caractéristiques préopératoires des tumeurs, le RENAL nephrometry score, la prise en charge thérapeutique, les données anatomopathologiques, et les complications per et postopératoires. Quatre chirurgiens différents ont réalisé les néphrectomies partielles, sans ou avec clampage vasculaire (n=123). La technique d'hémostase lors de la néphrectomie a été comparable pour les 4 chirurgiens avec une fermeture élective des

vaisseaux visualisés dans le lit tumoral dans le même temps que la voie excrétrice, un surjet profond si possible et une fermeture capsulaire par des points appuyés sur des bourdonnets de Surgicel® en chirurgie ouverte, ou sur des clips Hem-O-Lock® en coelioscopie [41]. L'utilisation d'un adjuvant hémostatique a été à l'appréciation de l'opérateur suivant les recommandations d'usage accompagnant le produit.

### **Analyse statistique**

Les données ont été décrites selon leurs médianes et leurs interquartiles, les données préopératoires, péri-opératoires et postopératoires des patients ont été comparées en utilisant un test non paramétrique de Mann-Whitney pour les données continues et un test exact de Fisher pour les données catégorielles. L'analyse multivariée a été effectuée par une régression logistique pour la prédiction des complications et des transfusions. Le logiciel utilisé a été PASW version 18 (SPSS Inc., Chicago, IL). Le seuil de significativité a été choisi à 0.05.

### **Résultats**

L'âge médian des 131 patients inclus était de 55 ans (48-64) avec 69.5% d'hommes. Un agent hémostatique a été utilisé pour 91 des néphrectomies partielles (69.5%). Les données comparatives des patients et des tumeurs des 2 groupes sont rapportées dans le **tableau 1**. Ils n'y avaient pas de différence significative entre les 2 populations et les tumeurs. L'agent hémostatique utilisé a été en très grande majorité un gel hémostatique par matrice et thrombine (FloSeal®, Baxter).

Les données péri-opératoires sont rapportées dans le **tableau 2**. Il y a eu significativement plus de laparoscopies dans le groupe avec utilisation d'un hémostatique. La durée de clampage vasculaire médiane a été de 19 min (13-24), sans différence significative entre les 2 groupes. 29 patients (22.1%) ont eu une complication avec 48.3% de complications majeures. Il n'y a eu aucune fistule urinaire dans le groupe sans agent hémostatique, contre 7 dans le groupe avec agent hémostatique, sans différence significative ( $p=0.07$ ). Les complications hémorragiques n'ont pas été différentes dans les 2

groupes (hémorragies, embolisations postopératoires et pertes sanguines), avec un taux de transfusion comparable ( $p=0.78$ ).

n=131	Agent hémostatique (n=91)	Pas d'agent hémostatique (n=40)	p value
Age	56.0 (48-66)	54.5 (44.3-61.5)	0.41
Sexe masculin	63 (69.2)	28 (70.0)	0.93
Coté droit	45 (49.35)	19 (47.5)	0.84
Score ASA	2 (1-3)	2 (1-2.25)	0.84
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25.7 (23.4-27.7)	25.7 (21.4-26.2)	0.13
Taille tumorale (mm)	33.5 (20-43.5)	30 (20-43.7)	0.61
Score RENAL	7 (6-9)	6 (5-7.8)	0.12
Groupes RENAL :			
- Bas risque	41 (45.0)	21 (52.5)	0.68
- Risque intermédiaire	40 (43.9)	16 (40.0)	
- Risque élevé	10 (10.9)	3 (7.5)	
Tumeur maligne	76 (83.5)	28 (70.0)	0.07
Type hémostatique :			
- Bioglue	2 (2.2)	0	
- FloSeal	63 (69.2)		
- Quixil	11 (12.1)		
- Tachosyl	15 (16.5)		

Tableau 1 – Caractéristiques des patients et des tumeurs (Données continues exprimées en médianes avec leurs interquartiles et données catégoriques en fréquence avec les pourcentages correspondants) (IMC : indice de masse corporelle ; ASA : American Society of Anesthesiologists)

n=131	Agent hémostatique (n=91)	Pas d'agent hémostatique (n=40)	p value
Laparoscopie	13 (14.3)	1 (2.5)	<b>0.04</b>
Durée de clampage vasculaire (minutes)	18 (12-24)	20 (14.25-24.7)	0.31
Marges positives	3 (3.3)	0	0.24
Totalisation de la néphrectomie	2 (2.2)	1 (2.5)	0.92
Fistule urinaire	7 (7.7)	0	0.07
Hémorragie (>1500mL)	11 (12.1)	2 (5.0)	0.22
Embolisation	4 (4.4)	0	0.18
Complications totales	21 (23.1)	8 (20.0)	0.7
Complications majeures (Clavien 3-4)	12 (13.2)	2 (5.0)	0.16
Estimation de pertes sanguines (mL)	200 (0-600)	0 (0-300)	0.09
Transfusion	14 (15.6)	7 (17.5)	0.78
Durée d'hospitalisation (jours)	9 (8-11)	9 (8-10.2)	0.47

Tableau 2 – Données périopératoires (Données continues exprimées en médianes avec leurs interquartiles et données catégoriques en fréquence avec les pourcentages correspondants) (IMC : indice de masse corporelle ; ASA : American Society of Anesthesiologists)

Les données de l'analyse multivariée concernant les complications globales péri-opératoires, les complications majeures et les transfusions sont rapportées dans le **tableau 3**. En analyse multivariée, l'utilisation d'un adjuvant hémostatique n'a pas été prédictive des complications ni des transfusions après ajustement sur l'âge, le score ASA, la taille tumorale, le score RENAL et la voie d'abord.

	OR	IC à 95%	p value
<b>Prédiction des complications</b>			
Hémostatique vs. rien	1.08	0.38-2.86	0.87
Score RENAL	0.85	0.65-1.08	0.19
Age	0.97	0.93-1.01	0.26
Score ASA	0.64	0.34-1.19	0.17
Taille tumorale	0.97	0.95-1.00	0.07
Coelioscopie	1.08	0.38-2.92	0.97
<b>Prédiction des complications majeures (Clavien 3-4)</b>			
Hémostatique vs. rien	0.44	0.06-1.89	0.29
Score RENAL	0.91	0.64-1.27	0.58
Age	0.71	0.94-1.04	0.83
Score ASA	0.69	0.28-1.6	0.39
Taille tumorale	0.98	0.95-1.02	0.33
Coelioscopie	2.7	0.32-17.31	0.33
<b>Prédiction des transfusions</b>			
Hémostatique vs. rien	1.3	0.4-3.8	0.65
Score RENAL	0.9	0.67-1.19	0.48
Age	0.99	0.95-1.03	0.76
Score ASA	0.61	0.29-1.25	0.18
Taille tumorale	0.99	0.96-1.02	0.67
Coelioscopie	0.69	0.13-5.3	0.69

**Tableau 3 – Analyse multivariée analysant les facteurs prédictifs des complications et les transfusions (OR : Odd-Ratio, IC : Intervalle de confiance)**

## Discussion

La Haute Autorité de Santé (HAS) a édité des recommandations sur l'utilisation des agents hémostatiques en Juin 2011. Les propos rapportés ont été les suivants : « Les hémostatiques chirurgicaux sont indiqués pour améliorer l'hémostase lorsque les techniques conventionnelles comme la compression, les sutures ou l'électrocoagulation sont insuffisantes. La HAS ne préconise leur utilisation qu'en dernière intention, en complément des méthodes conventionnelles. Les données comparatives sont insuffisantes pour établir la supériorité d'un hémostatique par rapport à un autre ».

Nous rapportons ici une étude rétrospective de l'utilisation d'un adjuvant hémostatique, quel qu'il soit, dans notre série de néphrectomies partielles sur 6 ans. Il n'y a dans la littérature que peu d'études comparant l'impact sur les complications périopératoires de l'utilisation ou non d'un adjuvant hémostatique dans les néphrectomies partielles. Les études ont concerné pour la plupart les caractéristiques d'utilisation et l'impact sur les données postopératoires d'un agent hémostatique spécifique dans la néphrectomie partielle chez l'humain ou le porc [101-110]. Breda et Al. ont rapporté en 2007 une étude multicentrique sur l'utilisation des adjuvants hémostatiques en Europe, sans comparaison avec les néphrectomies partielles sans adjuvant [108].

Il n'y a pas eu de différence significative entre les patients avec et sans utilisation d'un adjuvant hémostatique dans notre série. La taille tumorale médiane a été de 32 mm et 9 tumeurs ont été classées cT2 (supérieures à 70 mm). La complexité tumorale évaluée par le score RENAL n'a pas été différente dans les deux groupes et moins de 10% des tumeurs ont été classées dans le groupe de risque élevé. Dans ce groupe, seulement 23% des patients n'ont pas eu d'utilisation d'un adjuvant hémostatique contre plus de 33% dans le groupe à risque faible et 28% dans le groupe de risque intermédiaire. La complexité tumorale a été un critère du choix de l'utilisation d'un adjuvant hémostatique par l'opérateur. En laparoscopie, l'utilisation d'un adjuvant a été quasi-systématique, avec une seule chirurgie rénale partielle coelioscopique sans hémostatique complémentaire (7%), conformément aux données de la littérature décrivant la technique comme plus complexe que la chirurgie ouverte [62, 81, 111-113]. L'agent hémostatique utilisé a été en grande majorité un gel hémostatique par matrice (matrice gélatineuse et thrombine, FloSeal®) dans plus de 69% des cas. L'utilisation d'une colle biologique chirurgicale (sérum albumine et glutaraldéhyde, BioGlue®) a été très minoritaire. Si l'on regarde au cours du temps, moins de 32% des patients ont fait l'objet de l'utilisation d'un adjuvant entre 2005 et 2007 contre plus de 90% après Janvier 2008. Les nouveaux produits et les études d'évaluations récentes ont modifié les pratiques d'utilisation dans la néphrectomie partielle dans notre équipe.

La durée de clampage vasculaire n'a pas été différente dans nos deux groupes (20 minutes en l'absence d'adjuvant contre 18 minutes), suggérant que dans notre série, l'utilisation d'un adjuvant hémostatique n'a pas permis une technique avec déclampage plus précoce du pédicule vasculaire. Aucun impact de l'utilisation d'un complément

hémostatique n'a également été mis en évidence sur les marges chirurgicales (Comparable dans notre série à la littérature avec 2.3%) même si aucune marge positive n'a été observée dans le groupe sans agent hémostatique [114].

Notre série a rapporté un taux de complication global de 22%, comparables aux données de la littérature en néphrectomie partielle ou coelioscopique (4 à 38%) [81]. En détaillant les complications, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les 2 groupes. Ce constat concerne les complications hémorragiques où les résultats n'ont pas été différents, en termes de pertes sanguines, et d'embolisations. Le taux de transfusions sanguines a été comparable dans les 2 groupes, devant être pondéré par l'absence de comparaison des taux d'hémoglobine préopératoire. En analyse multivariée, ces résultats ont été confirmés. L'utilisation d'un agent hémostatique n'a pas permis de protéger du risque de complication (globale et majeure) ou de transfusion. Nos données ont été discordantes avec la littérature et l'équipe de Gill qui a rapporté une diminution des complications dans un groupe de néphrectomies partielles laparoscopiques utilisant un gel hémostatique par matrice et fibrine [104]. Cependant, la différence entre les 2 groupes concernant l'hémorragie per-opératoire n'a pas été significative. De même, Siemer a rapporté une réduction du temps d'obtention de l'hémostase avec une éponge de collagène équin imbibée de thrombine et fibrinogène humains stabilisés par l'albumine (Tachosil®), mais pas de différence sur les complications hémorragiques [109]. Breda a rapporté une diminution des hémorragies nécessitant une transfusion dans une population de néphrectomies partielle avec utilisation d'un adjuvant hémostatique en comparaison avec la littérature (2.7% contre 9.5% dans la littérature) [108]. D'autres études ont rapporté l'efficacité des hémostatiques disponibles en France sur les hémorragies [100-103, 105-107, 110, 111]. Aucune réelle étude comparative randomisée comparant l'utilisation d'un adjuvant hémostatique dans la néphrectomie partielle à l'absence d'utilisation d'adjuvant n'a été trouvée dans la littérature.

L'étude avait plusieurs biais liés principalement à l'analyse rétrospective des données. Quatre opérateurs sont intervenus dans notre centre hospitalo-universitaire pouvant entraîner une utilisation majorée des adjuvants hémostatiques en particulier au cours du développement de la laparoscopie même si l'ajustement de l'analyse multivariée prenait en compte ce facteur confondant. Par ailleurs, une partie des patients inclus ont eu

une utilisation d'un adjuvant hémostatique dans le cadre d'un essai du produit, en dehors des recommandations d'usage de dernière intention. L'analyse multivariée n'a pas cherché à prédire les pertes sanguines en raison du nombre de données manquantes. Les saignements opératoires ont été analysés par les transfusions postopératoires, qui restent l'élément clinique le plus pertinent. Enfin, la disponibilité plus aisée des agents hémostatiques dans les dernières années a entraîné par conséquent une utilisation majorée dans les périodes les plus récentes malgré une expertise chirurgicale croissante, sous-estimant l'impact favorable des agents hémostatiques dans la diminution des complications.

## **Conclusion**

L'utilisation d'un agent hémostatique au cours de la néphrectomie partielle n'a pas semblé apporter de bénéfice sur les complications chirurgicales et les suites opératoires dans notre série. Le rapport utilité-coût de ces biomatériaux devait donc être discuté au cours de la chirurgie conservatrice du rein. Les recommandations d'utilisation de l'HAS concernant ces produits en dernière intention doivent être appliquées mais des études randomisées de plus grande ampleur sont nécessaires afin de confirmer ces résultats.

## **2. Radiofréquence et néphrectomie partielle pour tumeur rénale**

Nous avons réalisé une étude avec pour objectif de comparer les données périopératoires de la néphrectomie partielle et la radiofréquence dans le traitement d'une tumeur rénale avec indication de préservation néphronique impérative.

Dans notre série, la radiofréquence a semblé moins morbide à court terme que la néphrectomie partielle avec des résultats fonctionnels identiques. Il ne nous a pas été possible de statuer sur les résultats carcinologiques à long terme.

## Traitement d'une tumeur rénale et préservation néphronique impérative : étude comparative des données péri-opératoires et des résultats à moyen terme de la néphrectomie partielle et de la radiofréquence

Article original accepté par Progrès en Urologie en Aout 2012

Présentation orale acceptée pour le 106<sup>e</sup> congrès de l'Association Française d'Urologie

**Objectif :** Comparer la morbidité, les suites carcinologiques et la fonction rénale à moyen terme de la néphrectomie partielle (NP) et de la radiofréquence percutanée (RFA) dans les indications de traitement d'une tumeur rénale avec préservation néphronique impérative.

**Matériel et méthodes :** 50 patients consécutifs pris en charge par NP ou RFA pour une tumeur rénale avaient une insuffisance rénale, et/ou une tumeur sur rein unique et/ou une tumeur bilatérale. Les données péri-opératoires et de suivi ont été comparés.

**Résultats :** Trente-six NP et 14 RFA ont été réalisés. Dans le groupe RFA, les patients étaient plus âgés (79.2 vs. 62.5 ans), avaient un score ASA supérieur (3 vs. 2), un score RENAL inférieur (6 vs. 7.5) et moins de tumeurs sur rein unique ou bilatérales ( $p=0.009$ ). Les patients traités par NP ont eu plus de complications totales (29.4% vs. 6.3%), de transfusion (20.6% vs. 0) et une durée d'hospitalisation plus longue (9 vs. 3 jours). Sur un suivi médian de 22 mois (4.3-53.7), la perte de fonction rénale n'a pas été différente ( $p=0.34$ ). En analyse multivariée, le traitement a été un facteur prédictif indépendant des complications en défaveur de la NP (OR=14.09,  $p=0.02$ ) mais pas de perte de fonction rénale. Aucun patient n'a récidivé.

**Conclusion :** Chez les patients avec une indication de traitement d'une tumeur rénale et préservation néphronique impérative, la RFA a semblé moins morbide à court terme avec des résultats fonctionnels identiques. Le suivi carcinologique insuffisant n'a pas permis de statuer sur les résultats à long-terme.

## **Introduction**

Depuis plusieurs années, une incidence croissante des tumeurs rénales a été notée et particulièrement des petites tumeurs découvertes de manière plus précoce.

Au début des années 2000, le traitement des tumeurs malignes du rein reposait sur la chirurgie d'exérèse, avec la néphrectomie partielle pour les lésions de moins de 4 cm [56]. Depuis, les techniques de thermo-ablation se sont développées en parallèle des techniques chirurgicales, avec principalement la radiofréquence et la cryothérapie. La sûreté de ces techniques et les résultats carcinologiques ont fait l'objet de nombreuses études, ayant permis d'établir les dernières recommandations concernant la prise en charge des petites tumeurs du rein [14, 15, 115-117]. Chez les patients avec une indication impérative de traitement pour une lésion maligne du rein et à haut risque d'évolution vers une insuffisance rénale sévère (rein unique, tumeur bilatérale, insuffisance rénale chronique), le choix thérapeutique doit se faire en fonction des comorbidités, des caractéristiques tumorales, des risques carcinologiques et opératoires.

Nous proposons une étude comparative de la morbidité, des suites carcinologiques et de la fonction rénale à moyen terme des patients pris en charge pour une tumeur rénale avec préservation néphronique impérative par néphrectomie partielle ou par radiofréquence.

## **Matériel et méthodes**

### **Patient et tumeurs**

Nous avons revu rétrospectivement les dossiers de 200 patients pris en charge dans notre centre pour une tumeur du rein par néphrectomie partielle ou radiofréquence entre Janvier 2005 et Décembre 2010. Ont été inclus les patients avec une tumeur sur rein unique, une tumeur bilatérale ou une insuffisance rénale chronique (débit de filtration glomérulaire inférieur à  $60 \mu\text{mol/L/1.73m}^2$ ). Les données ont été collectées pour chaque patient à partir d'une base de données, implémentée de façon prospective approuvée par le comité d'éthique du centre et déclarée à la CNIL. Nous avons extrait de cette base l'âge de découverte de chaque lésion, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC), l'American Society

of Anesthesiology (ASA) score, le débit de filtration glomérulaire, les caractéristiques préopératoires des tumeurs, le RENAL nephrometry score, la prise en charge thérapeutique, les données anatomopathologiques, les complications per et postopératoires ainsi que le suivi de la fonction rénale et des données carcinologiques. Les patients traités par NP ont eu une imagerie postopératoire à 1 mois, 6 mois puis tous les ans pendant 5 ans. Les patients traités par RFA ont eu une imagerie à 1 mois, 3 mois, 6 mois et 1 an puis tous les ans pendant 5 ans.

### **Technique**

Un opérateur unique a effectué le traitement par radiofréquence percutanée et 3 chirurgiens les néphrectomies partielles. Tous les patients ont eu une imagerie par scanner ou IRM pré-interventionnel avec reconstructions frontales et les patients traités par radiofréquence ont eu systématiquement une biopsie préopératoire confirmant la nature maligne de la lésion.

La technique opératoire de la néphrectomie partielle a pu être par voie ouverte ou coelioscopique, à l'appréciation de l'opérateur. La radiofréquence a été réalisée sous anesthésie générale par voie percutanée et sous contrôle tomодensitométrique. Une infiltration du trajet avec anesthésiant local et si besoin du glucosé 30% pour déplacer des structures voisines a été réalisée. Une aiguille coaxiale a été mise en place sans effraction lésionnelle, contrôlée par des séquences volumiques très réduites autour de l'aiguille. La direction de la ponction a pu être aidée avec des capteurs magnétiques positionnés sur la base de l'aiguille coaxiale et la station de navigation IMACTIS<sup>R</sup> développée par la société du même nom dans le cadre d'un protocole de recherche. Le matériel de RFA utilisé a été Boston, aiguille Leveen de 3.5 ou 4 cm de diamètre, et algorithmes modaux. On a effectué un déploiement intra-lésionnel des aiguilles, une vérification par reconstructions dans l'axe de l'aiguille, le traitement puis un éventuel repositionnement et recentrage. Un scanner de contrôle a été réalisé en fin de procédure avec des temps vasculaires, parenchymateux (cortico-médullaire) et excrétoires à 4 minutes.

## **Analyse statistique**

Les données ont été décrites selon leurs médianes et leurs interquartiles ; les données préopératoires, péri-opératoires et postopératoires des patients traités par néphrectomie partielle ou radiofréquence ont été comparées en utilisant un test non paramétrique de Mann-Whitney pour les données continues et un test exact de Fisher pour les données catégorielles. L'analyse multivariée a été effectuée par une régression logistique pour la prédiction des complications et une régression linéaire pour la prédiction de la fonction rénale à long-terme. La récurrence après radiofréquence a été définie par un rehaussement significatif de la lésion (supérieur à 10 UH) et/ou une augmentation de taille sur l'imagerie de contrôle.

Le logiciel utilisé a été PASW version 18 (SPSS Inc., Chicago, IL). Le seuil de significativité a été choisi à 0.05.

## **Résultats**

### **Analyse de la population**

Les résultats sont exposés dans le **tableau 1**.

Sur les 50 patients inclus, 34 ont eu une néphrectomie partielle (68%) et 16 une radiofréquence percutanée (32%). La laparoscopie a été utilisée pour une seule néphrectomie partielle (2.8%). Un clampage a été réalisé dans 75% des cas, artériel seul. Le temps de clampage médian a été de 15 minutes (interquartiles : 9-23). Un refroidissement de contact a été utilisé dans 1 cas de plus de 30 minutes. Seize patients étaient cT1b et tous ont été traités par NP (44%). Les patients pris en charge par radiofréquence étaient significativement plus âgés (79.2 vs 62.5 ans,  $p < 0.001$ ), avaient plus de comorbidités (ASA médian 3 vs 2,  $p = 0.02$ ), un score RENAL plus faible (6 vs 8,  $p = 0.024$ ) et moins de tumeurs bilatérales ou chez des patients avec insuffisance rénale chronique ( $p = 0.009$ ). Toutes les tumeurs traitées par radiofréquence ont été malignes (9 carcinomes à cellules claires (56.3%), 4 carcinomes chromophobes (25%) et 3 carcinomes tubulo-papillaires (18.7%)). Dans le groupe néphrectomie partielle, 3 lésions ont été bénignes (suspectes sur l'imagerie et non biopsiées) avec 1 angiomyolipome (2.9%) et 2 oncocytomes (5.8%) ; les 31 autres

lésions ont été 21 carcinomes à cellules claires (61.8%), 9 carcinomes tubulo-papillaires (26.5%) et 1 carcinome chromophile (2.9%). Il n'y a pas eu de différence significative entre les 2 groupes en termes d'histologies. Concernant l'indication de traitement de la tumeur, les patients pris en charge par néphrectomie partielle avaient plus souvent une insuffisance rénale chronique (clairance de la créatinine inférieure à 60  $\mu\text{mol/L}$ ) et une tumeur bilatérale ( $p=0.009$ ). La clairance de la créatinine préopératoire n'a pas été significativement différente dans les deux groupes.

n=50	Néphrectomie partielle (n=34)	Radiofréquence (n=16)	p value
Age	62.5 (50.7-69)	79.2 (68.7- 81.2)	<0.001
Sexe masculin	26 (76.4)	10 (62.5)	0.31
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25.9 (23.8-28.4)	25.1 (23.4- 29.22)	0.48
ASA score	2 (2-3)	3 (2-3)	0.02
Coté droit	16 (47.1)	5 (31.2)	0.29
Taille tumorale (mm)	38 (20-45)	26 (20.8-31.8)	0.08
Score RENAL	8 (6-9)	6 (5-7)	0.024
Groupes RENAL			
- Risque bas	11 (32.3)	10 (62.5)	0.027
- Risque intermédiaire	17 (50)	6 (37.5)	
- Risque élevé	6 (17.7)	0	
Histologie maligne	31 (91.2)	16 (100)	0.22
Indication :			
- Insuffisance rénale chronique	13 (38.2)	3 (18.7)	0.009
- Rein unique	5 (14.8)	9 (56.2)	
<i>Dont néphrectomie controlatérale pour cancer</i>	2 (40)	7 (77.8)	
- Tumeur bilatérale	16 (47.1)	4 (25)	
Clairance de la créatinine préopératoire (mL/min)	60.7 (50.6-71.3)	47.8 (37.6-63.8)	0.052

Tableau 1 – Caractéristiques des patients et des tumeurs (Données continues exprimées en médianes (interquartiles) et données catégorielles en fréquence (%)) (IMC : indice de masse corporelle ; ASA : American Society of Anesthesiologists)

### Analyse des complications péri-opératoires

En analyse univariée (**Tableau 2**), les patients ayant eu une néphrectomie partielle ont eu significativement plus de complications globales et de transfusions péri-opératoires ( $p=0.045$  et  $p=0.05$  respectivement). Les complications relevées dans le groupe

néphrectomie ont été : 2 fistules urinaires, 3 hémorragies per-opératoires (supérieur à 1000 cc), 1 totalisation de la néphrectomie pour thrombose de l'artère rénale, 2 pneumothorax, 2 abcès pariétaux, 1 embolie pulmonaire, et 2 iléus postopératoires. Seule une patiente a eu un abcès pariétal après radiofréquence percutanée.

n=50	Néphrectomie partielle (n=34)	Radiofréquence (n=16)	p value
Durée opératoire (minutes)	180 (75-300)	120 (80-200)	<b>0.02</b>
Complications	9 (26.5)	1 (6.25)	<b>0.045</b>
Transfusions	7 (20.6)	0	<b>0.05</b>
Complications majeures (Clavien 3-4)	6 (17.6)	0	0.079
Durée d'hospitalisation (jours)	9 (8-11)	3 (2-3)	<b>&lt;0.001</b>
Clairance de la créatinine aux dernières nouvelles (mL/min)	53.9 (43.1-63.7)	38.12 (33.5;-57.2)	0.21
Pourcentage de variation de la clairance de la créatinine	-17.6 (-31.4;-2.9)	- 14.3 (-22.5;-5.7)	0.34
Patients ayant changé de catégorie de gravité de la fonction rénale :	14 (38.9)	11 (68.8)	0.13
- > 60 à 60-30 mL/min	9 (64.3)	4 (36.4)	
- > 60 à 30-15 mL/min	2 (14.3)	1 (9.1)	
- > 60 à < 15 mL/min	2 (14.3)	0	
- 60-30 à 30-15 mL/min	1 (7.1)	5 (45.5)	
- 60-30 à < 15 mL/min	1 (7.1)	0	
Récidive	0	0	NA
Suivi	21.3 (2.6-57.4)	22.8 (12.7- 43.1)	0.88

**Tableau 2 – Données péri et postopératoires (Données continues exprimées en médianes (interquartiles) et données catégorielles en fréquence (%)) (IMC : indice de masse corporelle ; ASA : American Society of Anesthesiologists)**

La durée d'hospitalisation a été significativement plus faible dans le groupe traité par RFA (3 jours vs 9,  $p < 0.001$ ).

En analyse multivariée (**Tableau 3**) ajustée sur l'âge, le score ASA et le score RENAL, seul le traitement a été prédictif de complication péri-opératoire en défaveur de la néphrectomie partielle avec un odd-ratio de 14.09 ( $p = 0.02$ ).

	Odd-Ratio	Intervalle de confiance à 95%	p value
NP vs. RFA	14.09	1.14- 357.8	0.02
Age	1.01	0.93- 1.06	0.19
ASA score	1.4	0.52 - 16.6	0.42
RENAL score	1.15	0.77 - 1.75	0.29

**Tableau 3 – Analyse multivariée des facteurs prédictifs de complications péri-opératoires (NP : néphrectomie partielle, RFA : radiofréquence, ASA : American Society of Anesthesiologists)**

### **Analyse des suites fonctionnelles et carcinologiques**

Tous les patients traités par néphrectomie partielle avaient des marges chirurgicales saines. Aucun patient n'a progressé ou récidivé au terme du suivi médian de 22 mois (4.3-53.7). Aucun patient n'a eu de séance de RFA complémentaire au premier traitement. Le suivi, comparable dans les 2 groupes, a été effectué par une consultation avec créatininémie et imagerie en coupe abdomino-pelvienne à 1 mois, 6 mois puis tous les ans dans les 5 ans suivant le traitement.

En analyse univariée (**Tableau 2**), les 2 groupes n'ont pas été différents en termes de fonction rénale post opératoire et de perte de fonction rénale.

En analyse multivariée (**Tableau 4**) ajustée sur l'âge, les scores RENAL et ASA, aucun des 2 traitements n'a été prédictif de la variation de la fonction rénale postopératoire.

	Odd-Ratio	Intervalle de confiance à 95%	p-value
NP vs. RFA	-2.6	(-67; 45)	0.60
Age	0.12	(-0.7;0.9)	0.76
ASA score	-6.1	(-18.0; 5.8)	0.31
RENAL score	-4.3	(-9.1; 0.5)	0.08
Suivi	0.19	(-18; 0.5)	0.17

**Tableau 4 – Analyse multivariée des facteurs prédictifs de la variation de la fonction rénale (% clairance de la créatinine) (NP : néphrectomie partielle, RFA : radiofréquence, ASA : American Society of Anesthesiologists)**

### **Discussion**

Nous avons exposé ici une série unicentrique comparative des complications des traitements par néphrectomie partielle ou radiofréquence percutanée de tumeurs rénales

pour des malades avec une indication impérative de préservation rénale (tumeur sur rein unique ou insuffisance rénale chronique, ou tumeurs bilatérales). Les suites fonctionnelles et oncologiques en indication élective ont fait l'objet de nombreuses comparaisons dans la littérature [57, 118-121]. L'originalité de cette étude a été de sélectionner les patients pour lesquels une préservation néphronique était indispensable.

La néphrectomie partielle était le traitement de référence de toutes les tumeurs T1 selon les dernières recommandations de l'Association Française d'Urologie [14]. Les indications discutées des traitements ablatifs étaient pour les patients avec un risque génétique, des tumeurs bilatérales ou sur rein unique, à risque élevé d'évolution vers une insuffisance rénale chronique sévère, et pouvaient être étendues aux patients âgés ayant un risque opératoire important [64]. Ceci a été illustré dans notre série par un âge médian très significativement supérieur et des comorbidités plus importantes dans le groupe RFA. Le traitement ablatif par radiofréquence a été également privilégié chez les patients avec un rein unique anatomique ou fonctionnel, conformément à Mylona et al. qui ont jugé la technique acceptable en terme de résultats carcinologiques chez les patients avec un rein unique en alternative à la chirurgie partielle [122].

Dans notre série, le score RENAL évalué sur l'imagerie pré-interventionnelle a été supérieur dans le groupe néphrectomie partielle ( $p=0.024$ ). Ceci a été illustré également dans la stratification du score en trois groupes de risque où aucun patient à risque élevé n'a eu de traitement par RFA (0 vs 6 dans le groupe NP). Le principal facteur de ce score différent dans les 2 groupes a été la taille tumorale (Radius), plus élevée dans le groupe néphrectomie partielle (38 mm vs 26 mm), malgré l'absence de différence significative. De même, il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les 2 groupes suivant la proximité de la tumeur des voies excrétrices (Nearness of the collecting system), avec un score médian de 2 dans le groupe néphrectomie partielle versus 1 dans le groupe RFA. Ces données ont été conformes à la littérature notifiant que la taille supérieure à 30 mm et la proximité de la tumeur avec les voies excrétrices principales étaient des contre-indications relatives de la technique de radiofréquence [15, 117].

La technique de radiofréquence percutanée a démontré sa faible morbidité lorsque des indications strictes sont posées. Sur une série de 254 radiofréquences percutanées du

rein, Atwell a décrit un taux de complication de 9.8% avec 4.7% de complications majeures (Clavien 3-4) [123]. La littérature a donné des taux de complications globales variant de 4 à 37% suivant les séries [63]. La néphrectomie partielle a fait l'objet de plusieurs études concernant les complications de la procédure avec un taux de complications plus important dans les NP d'indication impérative [62]. Pasticier a décrit dans une série de 127 patients un taux de complications globales de la NP de 30.7%, avec un taux de complications majeures de 28.3% pour les NP impératives versus 1.4% pour les NP électives [124]. Patard a confirmé ces données avec un taux de complications globales de 12.7% (1048 NP), 16.4% de complications chirurgicales dans le groupe NP impérative versus 11.1% dans le groupe NP élective [99]. Notre série a rapporté un taux de complications globales comparable avec ces chiffres, dans une population de NP impératives, ainsi qu'une seule complication chez les patient traité par RFA (complication mineure : abcès de paroi). En analyse multivariée en ajustant les données concernant l'âge et les caractéristiques tumorales, le traitement a été un facteur prédictif indépendant de complication en défaveur de la NP (OR 14.09). Ceci a confirmé les données, même non comparatives, des deux procédures suggérées par la littérature, en nette faveur de la radiofréquence percutanée mini-invasive et moins morbide. Il a été toutefois difficile de pouvoir comparer les 2 séries en raison d'une complexité et d'une taille tumorale supérieure dans le groupe NP.

Notre série n'a pas rapporté de différence en analyse multivariée entre les deux groupes concernant les résultats fonctionnels évalués sur la perte de fonction rénale au terme du suivi. Ces résultats ont été conformes à l'étude récente de Mitchell et al. rapportant l'absence de différence entre NP et RFA concernant la fonction rénale post opératoire à 3 mois [120]. La cryothérapie a semblé avoir les mêmes résultats sur la fonction rénale [125]. Cependant, notre série a rapporté un pourcentage de perte médiane de fonction rénale supérieur à celui de la littérature, avec 17.6% pour les NP et 14.3% pour les RFA contre 7% et 3.4% respectivement dans l'étude de Mitchell. Ceci pouvait être partiellement expliqué dans notre étude exposant les données des patients avec une insuffisance rénale chronique préexistante, un rein unique ou des lésions bilatérales. Au contraire de ces données suggérant l'absence de différence entre les 2 techniques, Lucas a rapporté dans sa série la supériorité des techniques ablatives sur les techniques extirpatives concernant la fonction rénale postopératoire [118].

Notre étude n'a pas mis en évidence de différence sur les résultats carcinologiques dans les 2 groupes à court terme avec un suivi médian de 22 mois. Olweny a rapporté récemment une absence de différence significative entre RFA et PN pour les patients avec une tumeur unique cT1a, avec un suivi à long terme de 5 ans minimum [121]. Dans la littérature, le taux de succès d'un traitement par RFA variait entre 79 et 100% [63]. Une revue de la littérature exposée par Kunkle a rapporté un risque de récurrence après RFA dix huit fois plus élevé qu'après NP, sur des suivis à court et moyen termes [32]. Il semblerait globalement que la technique de RFA ait des résultats oncologiques moins favorables que la NP mais avec la possibilité de répéter le traitement ablatif.

Notre étude a un certain nombre de limitations. Nous avons exposé une étude unicentrique rétrospective avec un faible nombre de patients et un suivi médian modéré. La faible puissance doit faire modérer les résultats de l'analyse statistique de notre série (principalement de l'analyse multivariée et des Odd-Ratios). Il n'a pas été possible d'effectuer une conclusion sur les résultats carcinologiques à long terme pour les 2 techniques étudiées. La fonction rénale a pu être interprétée à moyen terme et probablement étendue à plus long terme car la perte de fonction rénale après nos 2 ans de suivi ne pouvait plus être imputée au traitement initial. Notre étude a également rapporté un taux de complications important après néphrectomie partielle pouvant être modéré au vu de l'intervention de 3 opérateurs différents dans notre série.

## **Conclusion**

Chez les patients avec une indication de traitement pour une tumeur rénale et préservation néphronique impérative, la RFA a semblé moins morbide à court terme que la néphrectomie partielle dans notre série. Toutefois, les résultats fonctionnels sur la fonction rénale au terme du suivi ont semblé identiques. Le suivi carcinologique insuffisant n'a pas permis de départager les 2 techniques pour des patients avec une longue espérance de vie. Ces données sont à confirmer par une étude prospective de plus grande ampleur.

## 5. Formes histologiques particulières de carcinomes rénaux

### 1. Carcinomes rénaux à translocation Xp11.2

Nous avons réalisé une description de 4 cas de carcinomes rénaux à translocation Xp11.2 chez l'adulte de plus de 50 ans. D'après nos résultats, il s'agit d'une forme rare, probablement sous-estimée et de mauvais pronostic chez l'adulte après 50 ans

#### **Le carcinome rénal à translocation Xp11.2 de l'adulte de plus de 50 ans : à propos de 4 cas**

Article original accepté par Progrès en Urologie en Juin 2012

**Objectif :** Décrire les données démographiques, thérapeutiques et le suivi de 4 cas de carcinome rénal avec translocation Xp11.2 chez l'adulte de plus de 50 ans.

**Matériel et méthodes :** 170 patients adultes ont été opérés d'un carcinome rénal dans notre centre entre Janvier 2008 et décembre 2011. Une analyse anatomopathologique de la pièce opératoire a été systématique. Une analyse immunohistochimique complémentaire n'a été réalisée qu'en cas de doute diagnostique ou chez l'homme de moins de 40 ans.

**Résultats :** Parmi ces 170 patients avec un âge médian de 59 ans (21-89), 4 avaient à l'étude immunohistochimique une translocation TFE3 recherchée sur un doute diagnostique (2.4%). Il s'agissait de 3 femmes et un homme d'âges respectifs : 53, 71, 75 et 86 ans. Une patiente était métastatique initialement. Tous ont eu une néphrectomie totale première. La classification TNM était T3aN2R0, T3bN0R0, T2N2R0 et T3aN2R2, Furhman IV dans tous les cas. Deux patients ont progressé sur un mode métastatique 5 et 7 mois après la chirurgie. Deux patientes ont fait une récurrence ganglionnaire 2 et 9 mois après néphrectomie. Un patient est décédé à l'arrêt du suivi en décembre 2011.

**Conclusion** : Le carcinome rénal à translocation Xp11 était peu fréquent chez l'adulte après 50 ans dans notre série, mais probablement souvent méconnu car peu recherché. Il semblait associé à un mauvais pronostic. Des études de plus grande ampleur doivent être réalisées pour optimiser sa prise en charge spécifique.

## Introduction

Le carcinome rénal lié à la translocation Xp11.2 est connu depuis longtemps dans le cadre des cancers du rein de l'enfant et de l'adulte jeune (« juvenile renal cell carcinoma »). Il représenterait au moins 30% des carcinomes rénaux de l'enfant [54, 126]. Il a fait partie des nouvelles variantes décrites dans la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2004 des carcinomes rénaux [53, 127, 128].

Histologiquement, il pouvait être confondu avec un carcinome rénal à cellules conventionnelles ou un carcinome tubulo-papillaire de type 2. C'est l'étude immunohistochimique qui a permis de montrer l'implication d'une translocation du locus du gène TFE3 situé en Xp11.2. Lorsqu'elle a été réalisée, l'étude cytogénétique a permis de montrer plusieurs types de translocation dont les deux plus fréquentes sont t(X;1)(p11.2;q21), formant le gène de fusion PRCC-TFE3 et t(X;17)(p11.2;q25) donnant le gène ASPLTFE3 [126].

Quelques cas ont été décrits chez l'adulte après 40 ans, mais la fréquence semblait sous-estimée en l'absence de recherche en biologie moléculaire des transcrits de fusion [129]. Ils ont été alors souvent classés comme des carcinomes à cellules conventionnelles ou en carcinomes inclassables.

Le pronostic était méconnu mais pourrait varier suivant le type de translocation en cause (t(X;17) de moins bon pronostic avec des métastases précoces). La place de la néphrectomie, du curage ganglionnaire, d'une chimiothérapie et/ou d'un traitement antiangiogénique adjuvant ou néoadjuvant restait encore à définir [14, 130].

Nous décrivons ici 4 cas de carcinomes à translocation Xp11.2 chez l'adulte avec leur évolution et leur prise en charge.

## Matériel et méthodes

Entre Janvier 2008 et Décembre 2011, 170 patients ont été opérés d'un carcinome rénal. L'histologie a été un carcinome à cellules rénales conventionnelles dans 76.8% des cas, un carcinome tubulo-papillaire dans 13.7% des cas, un carcinome chromophile dans 7.1% des cas et un carcinome inclassé dans 2.4% des cas. Une étude anatomopathologique standard a été systématiquement réalisée.

Une étude immunohistochimique a été réalisée sur coupes déparaffinées avec l'anticorps anti-TFE3 pour les patients de moins de 40 ans et en cas de carcinome inclassable. L'étude cytogénétique n'a pas été systématique. Elle a été réalisée pour les patients de moins de 40 ans.

## Résultats

Quatre patients de plus de 50 ans avec un carcinome à translocation Xp11.2 en immunohistochimie ont été identifiés.

Les données cliniques sont exposées dans le **tableau 1**. Il s'agissait de 3 femmes et un homme avec un âge au diagnostic de 53, 71, 75 et 86 ans. Toutes les tumeurs ont été localisées du côté droit. Deux patients ont été symptomatiques avec des douleurs et deux tumeurs ont été de découverte fortuite sur échographie. Une patiente a eu une métastase surrénalienne gauche sur le bilan d'extension réalisé au diagnostic. Une patiente a eu un thrombus dans la veine cave inférieure remontant jusque sous les veines sus-hépatiques. Le diamètre tumoral maximal a été de 70, 90, 90 et 120 mm respectivement.

Age	Sexe	ASA	Mode de découverte	Taille (mm)	Métastase	TNM	Traitement initial
53	F	1	Fortuit	70	Non	T3aN2M0	Néphrectomie totale, curage ganglionnaire
71	F	3	Fortuit	90	Non	T3bN0M0	Néphrectomie totale, curage ganglionnaire, thrombectomie par cavotomie
75	F	2	Douleur abdominale	90	Oui, surrénale controlatérale	T2N2M1	Néphrectomie totale, curage ganglionnaire, surrénalectomie controlatérale
86	M	3	Douleur abdominale	130	Non	T3aN2M0	Néphrectomie totale

**Tableau 1 – Données cliniques (Sexe M : Masculin, F : Feminin)**

Aucune des lésions n'a été biopsiée. Les 4 patients ont eu une néphrectomie élargie première avec curage ganglionnaire pour 3 patients en raison de masses ganglionnaires suspectes sur l'imagerie et en per-opératoire. Dans le même temps une surrénalectomie controlatérale a été réalisée chez la patiente de 75 ans métastatique. Les données anatomopathologiques ont été par âge croissant : pT3aN2R0, pT3bN0R0, pT2N2M1R0 et pT3aN2R2.

A l'étude histologique (**Tableau 2**), toutes les tumeurs avaient un contingent papillaire ou tubulo-papillaire, avec des cellules éosinophiles. Le grade nucléaire de Furhman a été évalué à IV pour les 4 lésions.

Age	Diagnostic histologique	Grade de Furhman
53	Structures trabéculo-cordonnales et nombreuses formations papillaires et pseudo-acineuses, cellules tumorales de grande taille, parfois cylindriques, cytoplasmes tantôt clairs, optiquement vides, tantôt éosinophiles granuleux	IV
71	Architecture papillaire prédominante, formations papillaires centrées par un axe fibreux et bordées par des cellules carcinomateuses, à cytoplasme tantôt clair, tantôt granuleux, éosinophile	IV
75	Architecture tubuleuse et tubulopapillaire, par places massive, à cellules cubocylindriques, de taille moyenne ou petite, munies de cytoplasmes clarifiés ou éosinophiles	IV
86	Cellules basophiles ou éosinophiles, cubocylindriques ou polyédriques, agencées en structures tubulo-papillaires, acineuses ou en massifs lâches	IV

**Tableau 2 – Données anatomopathologiques**

A l'étude immunohistochimique, tous les patients ont eu une translocation du locus du gène TFE3 (marquage positif aux anticorps antiTFE3).

Le suivi des patients a été de 26, 21, 22 et 9 mois (**Tableau 3**).

Age	Suivi (mois)	Evolution	Traitement de première ligne	Evolution	Prise en charge thérapeutique	Décès à la fin du suivi
53	26	Progression ganglionnaire rétropéritonéale à 2 mois	Sunitinib	Progression après 2 cycles	Everolimus : progression après 3 cycles Sorafenib : progression après 1 cycle Réintroduction du Sunitinib : progression après 6 cycles Avastin : en cours de traitement à la fin du recueil	Non
71	21	Récidive locale et progression ganglionnaire rétropéritonéale à 9 mois	Sunitinib	Stabilité pendant 12 mois (fin du recueil)		Non
75	22	Progression métastatique ganglionnaire à 7 mois	Sunitinib	Progression après 2 cycles	Everolimus : progression après 2 cycles Sorafenib : progression après 4 cycles Gemcitabine : en cours de traitement à la fin du recueil	Non
86	9	Progression métastatique osseuse et hépatique à 5 mois	Soins de support	Décès à 9 mois		Oui

**Tableau 3 - Evolution et prise en charge thérapeutique**

Une patiente de 53 ans a progressé sous forme d'adénopathies rétropéritonéales 2 mois après chirurgie, avec traitement adjuvant par Sunitinib, puis 4 lignes successives pour progression de la maladie. Une patiente de 71 ans a progressé localement sous forme d'une masse nécrotique dans la loge de néphrectomie et d'adénopathies rétropéritonéales à 9 mois du traitement chirurgical pour laquelle elle a été mise sous Sunitinib ayant permis une stabilisation pendant 1 an. Une patiente de 75 ans initialement métastatique a progressé avec des adénopathies rétropéritonéales pour lesquelles un traitement par Sunitinib a été initié mais une progression après 2 cures a nécessité 3 lignes successives. Chez le quatrième patient, chez lequel les marges chirurgicales ont été positives avec une graisse massivement

infiltrée au pôle inférieur, le suivi a mis en évidence une progression métastatique à 5 mois avec des lésions hépatiques et osseuses. Au regard de l'âge et de l'état général du patient, une prise en charge en soins palliatifs a été adoptée et le patient est décédé 3 mois plus tard.

## Discussion

Le carcinome rénal à translocation Xp11.2, nouvelle entité histologique de tumeur rénale décrite dans la classification OMS 2004, a été une tumeur rare dans notre série (**Tableau 4 et 5**). La classification OMS antérieure datant de 1998 a classé les tumeurs rénales en tumeurs malignes et bénignes. La classification de 2004 a classé les tumeurs sur la base des données histopathologiques et génétiques. Depuis, d'autres types tumoraux ont été encore ajoutés donnant lieu régulièrement à de nouvelles classifications modifiées basées sur cette dernière classification OMS [131]. Nous rapportons ici une série de 4 cas de patients de plus de 50 ans avec un carcinome rénal à translocation Xp11.2.

Il n'y a eu que peu de cas décrits dans la littérature de carcinomes rénaux à translocation chez le patient après 50 ans alors que les séries chez l'enfant sont nombreuses [129, 132-137]. La fréquence chez l'adulte a été difficile à apprécier car en l'absence d'étude immunohistochimique et/ou cytogénétique complémentaire à l'examen histologique standard, il a pu être confondu avec un carcinome à cellules conventionnelles ou un carcinome tubulo-papillaire de type 2. Le taux de ces carcinomes à translocation Xp11.2 chez l'adulte a été ainsi probablement sous-estimé. Komai a estimé sa fréquence sur une série de 443 patients avec un carcinome à cellules rénales à 1.6% et de 15% chez les patients de moins de 45 ans [134]. Il n'y a eu que peu de cas chez l'adulte de plus de 60 ans [135]. L'âge moyen dans notre série de patients de plus de 50 ans a été de plus de 70 ans.

<p><b>Tumeurs à cellules rénales</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinome à cellules claires</li> <li>• Carcinome kystique multiloculaire à cellules claires*</li> <li>• Carcinome papillaire du rein</li> <li>• Carcinome chromophile du rein</li> <li>• Carcinome des tubes collecteurs de Bellini</li> <li>• Carcinome médullaire du rein</li> <li>• Carcinome avec translocation Xp11*</li> <li>• Carcinome associé au neuroblastome</li> <li>• Carcinome fusiforme et tubulaire mucineux*</li> <li>• Carcinome inclassable</li> <li>• Adénome papillaire</li> <li>• Oncocytome</li> </ul>	<p><b>Tumeurs mésenchymateuses</b></p> <p>Survenant principalement chez les enfants</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sarcome à cellules claires</li> <li>• Tumeur rhabdoïde</li> <li>• Néphrome mésoblastique congénital</li> <li>• Tumeur rénale ossifiante des enfants</li> </ul> <p>Survenant principalement chez les adultes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Léiomyosarcome</li> <li>• Angiosarcome</li> <li>• Rhabdomyosarcome</li> <li>• Histiocytome fibreux malin</li> <li>• Hémangiopéricytome</li> <li>• Ostéosarcome</li> <li>• Angiomyolipome</li> <li>• Angiomyolipome épithélioïde*</li> <li>• Léiomyome</li> <li>• Hémangiome</li> <li>• Lymphangiome</li> <li>• Tumeur cellulaire juxta-glomérulaire</li> <li>• Tumeur cellulaire interstitielle réno-médullaire</li> <li>• Schwannome</li> <li>• Tumeur fibreuse solitaire</li> </ul>
<p><b>Tumeurs métanéphriques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adénome métanéphrique</li> <li>• Adénofibrome métanéphrique</li> <li>• Tumeur stromale métanéphrique</li> </ul>	
<p><b>Tumeurs néphroblastiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Restes néphrogéniques</li> <li>• Néphroblastome</li> <li>• Néphroblastome kystique partiellement différencié</li> </ul>	
<p><b>Tumeurs neuro-endocrines</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoïde</li> <li>• Carcinome neuro-endocrine</li> <li>• Tumeur primitive neuro-ectodermique</li> <li>• Neuroblastome</li> <li>• Phéochromocytome</li> </ul>	<p><b>Tumeurs mixtes épithéliales et mésenchymateuses</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Néphrome kystique</li> <li>• Tumeur mixte épithéliale et stromale*</li> <li>• Sarcome synovial</li> </ul>
<p><b>Tumeurs cellulaires germinales</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tératome</li> <li>• Choriocarcinome</li> </ul>	<p><b>Tumeurs hématopoïétiques et lymphoïdes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphome</li> <li>• Leucémie</li> <li>• Plasmocytome</li> </ul>
	<p><b>Tumeurs métastatiques</b></p>

Tableau 4 – Classification OMS 2004 des tumeurs du rein, \* nouvelles entités non présentes dans la classification OMS 1998

<b><i>Carcinome avec translocation Xp11.2</i></b>	Association de secteurs papillaires et alvéolaires (architecture papillaire minoritaire), cellules à cytoplasme clarifié/granuleux/éosinophile IHC : TFE3 Génétique : Translocations impliquant toujours Xp11.2 (TFE3)
<b><i>Carcinome kystique multiloculaire à cellules claires</i></b>	Kystes bordés d'une à plusieurs assises de cellules claires, Petits nids cellulaires dans les cloisons IHC : EMA+/- ; CK+/- ; CD68-
<b><i>Carcinome tubulo-mucineux à cellules fusiformes de bas grade</i></b>	Architecture compacte avec des secteurs tubulaires en continuité et avec des secteurs fusiformes semblant provenir de la compression des tubes, cellules cuboïdes au cytoplasme éosinophile ou clarifié IHC : grande variété de marqueurs épithéliaux (EMA, AE1/AE3, CK7, CK19) et de marqueurs du néphron distal (EMA, CK19, E-cadhérine)
<b><i>Angiomyolipome épithélioïde</i></b>	Cellules fusiformes, cytoplasme abondant et clarifié, et cellules d'allure épithéliale, globuleuses polygonales ou ovoïdes, éosinophiles de grande taille, le plus souvent aucun secteur d'AML classique n'est observé IHC : marqueurs musculaires (actine) et marqueurs des mélanosomes (HMB45, melan A) Génétique : parfois perte de matériel en 16p13
<b><i>Tumeur mixte épithéliale et stromale</i></b>	Association zones de prolifération mésenchymateuse (cellules fusiformes, fibroblastiques, myofibroblastiques ou musculaires, de densité variable) et composante épithéliale (surtout de formations glandulaires kystiques de taille extrêmement variable)

**Tableau 5 – Particularités histologiques, immunohistochimiques et cytogénétiques des nouvelles entités de tumeurs du rein décrites dans la classification OMS 2004 (d'après Compérat et al.) [54]. (IHC : immunohistochimie)**

Chez l'adulte, contrairement aux autres histologies de cancer du rein, la prédominance du sexe féminin a été la règle dans la littérature (22/28 pour Argani et 18/31 pour Camporo) [129, 136].

Dans notre série, les lésions ont été diagnostiquées à un stade avancé avec une taille moyenne des tumeurs supérieure à 9 cm, un envahissement veineux, une invasion ganglionnaire dans 3/4 des cas et une patiente métastatique. Ces données ont été conformes aux plus grosses séries de la littérature récente chez l'adulte comme Argani qui a exposé une étude sur 28 patients (22-78 ans) avec 50% de stade TNM à 4 au diagnostic et 46% de patients avec atteinte ganglionnaire et/ou métastatique [129]. Ceci a été confirmé par l'étude multicentrique publiée par Camporo (âge moyen de 24.6 ans) avec 42% de patients avec un stade supérieur ou équivalent à pT3 et 39% de patients avec atteinte

ganglionnaire ou métastases à distance [136]. Le mode de découverte des tumeurs n'a cependant pas semblé différer des autres histologies de cancers du rein.

L'histologie n'a pas été suffisante pour établir une certitude diagnostique : nous avons observé une association d'architectures papillaire et alvéolaire, avec des cellules claires et/ou éosinophiles avec un cytoplasme volumineux [126, 128] (**Tableau 5**) comme pour les 4 tumeurs analysées ici, toutes classées de haut grade de Furhman. Le diagnostic a été réalisé dans la très grande majorité des cas en immunohistochimie avec la positivité des anticorps anti-TFE3. Seuls quelques cas ont nécessité l'utilisation d'une étude cytogénétique complémentaire pour identifier la translocation en cause. Pour nos 4 patients, l'étude immunohistochimique a suffi à établir un diagnostic sur coupes déparaffinées.

Le traitement initial devant des tumeurs localement avancées a reposé sur une néphrectomie élargie, avec exérèse des atteintes ganglionnaires et métastatiques associées quand elle a été réalisable. Seul Suzigan a décrit un cas de néphrectomie partielle chez un jeune patient de 17 ans sans métastase, dont le suivi n'a pas été exposé ; nous n'avons pas trouvé de cas chez l'adulte [138]. Dans la littérature, la néphrectomie radicale est restée la règle [126, 129, 136, 138]. Il n'y a pas eu de cas décrit de traitement néo-adjuvant ou isolé par immunothérapie ou antiangiogénique.

Tous nos patients ont eu une progression locorégionale ou métastatique dans les 9 mois. Seul un est décédé à l'arrêt du suivi, mais le suivi a été de moins de 3 ans dans les 4 cas. Dans l'étude d'Argani, 5 des 6 patients avec un suivi de plus de 1 an ont développé des métastases et 2 sont décédés dans l'année suivante [129]. Les 3 patientes de notre série ont eu un traitement adjuvant initié à la progression, par sunitinib en première ligne. Une surexpression du récepteur aux tyrosines kinases a été exposée dans certaines études suggérant l'utilisation première des TKI [139]. Dans la littérature, il n'y a pas eu de cas décrit de réponse à un traitement adjuvant par immunothérapie (Interferon alpha et/ou interleukine 2). Choueiri a rapporté un cas de réponse prolongée au-delà de 2 ans avec du sunitinib, peu d'autres cas dans la littérature ont eu une réponse au sunitinib de plus de 1 an [140, 141]. Malgré des données de la littérature évoquant un pronostic global péjoratif [142], récemment, le rapport multicentrique de Maalouf dans une population mixte d'enfant et d'adultes (2-45 ans) a exposé une survie sans progression médiane de 8.2 mois sous

sunitinib (n=11) et de 2 mois sous cytokines (n=9) [139]. Au vu de ces données, la prise en charge adjuvante des adultes avec une progression métastatique resterait encore à préciser mais il semblerait que la thérapie ciblée par TKI ai permis d'obtenir des réponses et une survie sans progression semblable aux carcinomes à cellules conventionnelle de stade et de facteurs pronostiques équivalents chez l'enfant et l'adulte jeune.

## **Conclusion**

Le carcinome à translocation Xp11.2 a été une entité rare chez l'adulte et plus particulièrement chez l'adulte après 50 ans dans notre série. Sa découverte a semblé se faire à un stade plus avancé et son pronostic chez l'adulte a été plus péjoratif que les autres carcinomes à cellules rénales. La prise en charge thérapeutique restait encore à définir, les inhibiteurs de-tyrosine kinase seraient le traitement antiangiogénique de première ligne permettant d'obtenir les meilleures réponses. Ces données doivent être confirmées par des études de plus grande ampleur.

## **2. Carcinomes à contingent sarcomatoïde**

Nous avons réalisé une étude sur 23 patients avec un carcinome rénal à contingent sarcomatoïde (2 centres : CHU de Grenoble et Hôpital de La Conception – Marseille).

Le carcinome rénal à contingent sarcomatoïde, peu fréquent dans notre série, avait un très mauvais pronostic avec une survie sans progression médiane de moins de 3 mois et une survie spécifique médiane de 7 mois.

## **Le carcinome rénal à contingent sarcomatoïde : une forme histologique de très mauvais pronostic**

Présentation orale acceptée pour le 106<sup>e</sup> congrès de l'Association Française d'Urologie

**Objectif :** Décrire les données démographiques, thérapeutiques, histopathologiques et le suivi d'une population de carcinomes rénaux à contingent sarcomatoïde.

**Matériel et méthodes :** Nous avons revu les dossiers de 950 patients pris en charge pour une tumeur rénale maligne dans 2 centres entre Janvier 2002 et Décembre 2011. Les patients avec une tumeur à contingent sarcomatoïde ont été inclus. Les données démographiques, thérapeutiques, anatomopathologiques et le suivi ont été analysés.

**Résultats :** Vingt-trois patients dont 65.2% d'hommes ont été inclus avec un âge médian de 63 ans (55.3-70.5). L'ECOG PS moyen était de 0.82 (0-3) et le score ASA moyen de 1.6 (1-3). La taille tumorale médiane était de 100 mm (80-125). 7 patients (30.4%) étaient métastatiques au diagnostic. Une prise en charge initiale chirurgicale a été réalisée chez 22 patients (95.7%) (dont 1 néphrectomie partielle) et 1 a eu un traitement médical premier. A l'examen anatomopathologique, la tumeur primitive était un carcinome à cellules claires dans 19 cas (82.6%) et un carcinome chromophile dans 2 cas (8.7%). Pour 2 patients, aucun type histologique n'a été mis en évidence. 78.3% des lésions étaient classées pT3a ou plus ; 10 patients étaient pN+. Un thrombus veineux a été trouvé chez 9 patients, 62% avaient de la nécrose tumorale et 81% des embols vasculaires. Le taux de contingent sarcomatoïde moyen était de 53% (10-100). Le suivi médian était de 7 mois (3.3-17.8). Une progression a été observée sur un mode métastatique chez 78% des patients dans un délai médian de 3 mois (2.3-6.6) et 12 patients sont décédés au cours du suivi. Seul 2 patients étaient encore en vie sans progression à la fin de notre étude. La survie médiane était de 7 mois.

**Conclusion :** Les carcinomes rénaux à contingent sarcomatoïde étaient peu fréquents (2.5%) dans notre série, mais peut-être sous-estimés. Le contingent primitif était le plus fréquemment un carcinome à cellules claires mais il pouvait être un autre type histologique. Les carcinomes rénaux à contingent sarcomatoïde étaient des tumeurs agressives avec une survie sans progression de moins de 3 mois et une survie à 1 an de moins de 20%.

## 6. Bio-marqueurs des carcinomes rénaux à cellules claires

Nous avons réalisé une étude sur le bio-marqueur CK2 dans le carcinome à cellules claires du rein sur 15 échantillons de la tumorotheque rénale (**Annexe 6**).

Les résultats ont confirmé un rôle dans le processus de cancérogénèse de la dérégulation d'une des sous-unités de la protéine kinase CK2, pouvant permettre d'explorer une nouvelle cible thérapeutique potentielle pour les thérapies ciblées dans le cancer du rein.

## IX. Conclusion

---

Prenant en compte les évolutions thérapeutiques de ces dernières années, la prise en charge des patients avec une tumeur du rein relève d'une collaboration pluridisciplinaire. Parallèlement, l'évaluation permanente des résultats des thérapeutiques proposées, et la nécessité de développer des études pour adapter la prise en charge spécifique et globale de nos patients impose des bases de données multifactorielles dont la mise à jour régulière est nécessaire.

La base de données des tumeurs du rein de l'adulte du CHU de Grenoble que nous avons coordonnée est un outil d'évaluation de cette pathologie qui collige, pour chaque patient pris en charge depuis 2000, ses données épidémiologiques, cliniques, biologiques, radiologiques, anatomopathologique, et de suivi, recueillies lors des différentes consultations et interventions de son parcours de soin. Elle permet un accès centralisé et facilité aux informations pour développer des études et valider les stratégies de prise en charge.

Cette base de données nous a permis de développer 6 études pluridisciplinaires présentées en congrès nationaux et internationaux et 7 études originales soumises dans des revues nationales et internationales. Par ailleurs cette base permet au CHU de Grenoble d'implémenter par ses données les travaux multicentriques proposés par le CCAFU ; et de nombreux autres projets uni et multicentriques sont en cours de développement.

Cette première base de données cancérologique du service d'Urologie et Transplantation Rénale du CHU de Grenoble, en constante évolution, nous paraît répondre aux besoins actuels ; elle favorise le travail multidisciplinaire, interactif et conforte la place du service sur cette pathologie tumorale.

Ce type de modèle devrait pouvoir être appliqué en urologie aux autres pathologies tumorales ou non tumorales.

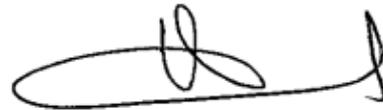
VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 28/8/2012



UNIVERSITÉ JOSEPH-FOURNIER  
GRENoble I - FACULTE DE MEDECINE  
FACULTÉ  
DE  
MEDECINE  
GRENoble I

LE DOYEN  
Mr le Professeur J.P. ROMANET



LE PRESIDENT DE LA THESE  
Mr le Professeur Jean-Jacques RAMBEAUD

# X. Annexes

## Annexe 1 – Masque de saisie des données

NOM	<input type="text"/>	PRENOM	<input type="text"/>
DATE DE NAISSANCE	<input type="text"/>	AGE DECOUVERTE	<input type="text"/>
SEXE	<input type="text"/>	CHIRURGIEN	<input type="text"/>
NUMERO DOSSIER	<input type="text"/>	COMMUNE DE NAISSANCE	<input type="text"/>
<input <="" td="" type="button" value="?"/> <td><input type="button" value="GO"/></td> <td><input type="button" value="LISTE"/></td> <td>EXPLOITABLE <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non</td>	<input type="button" value="GO"/>	<input type="button" value="LISTE"/>	EXPLOITABLE <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non
<b>EPIDEMIOLOGIE</b>			
SURPOIDS - OBESITE	<input type="text"/>	(BMI > 25)	BMI <input type="text"/>
			POIDS <input type="text"/>
			TAILLE <input type="text"/>
			KG
			M
HTA	<input type="text"/>	TABAC ACTIF OU SEVRE	<input type="text"/>
ATCD FAMILIAUX CANCER DU REIN	<input type="text"/>	SYNDROME GENETIQUE	<input type="text"/>
ASA	<input type="text"/>	PS	<input type="text"/>
REIN UNIQUE	<input type="text"/>	DIALYSE - GREFFE	<input type="text"/>
CANCER ASSOCIE	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>



**SERVICE D'UROLOGIE ET DE TRANSPLANTATION RENALE**  
PR JJ RAMBEAUD, PR JL DESCOTES  
CHU DE GRENOBLE

NOM  PRENOM

DATE DE NAISSANCE  AGE DECOUVERTE

SEXE  CHIRURGIEN

NUMERO DOSSIER

COMMUNE DE NAISSANCE

EXPLOITABLE

Oui  Non

### CLINIQUE ET PARACLINIQUE

DATE DE DECOUVERTE  MODE DE DECOUVERTE

HB  G/L CREAT   $\mu$ MOL/L CA  MMOL/L LDH  MMOL/L

COTE TUMEUR  TAILLE TUMEUR  MM

KYSTIQUE  BOSNIACK

LOCALISATION RENALE

SCORE RENAL

SCORE PADUA

NBRE DE TUMEURS  TUMEURS BILATERALES  ORDRE APPARITION

METASTASES  NBRE DE SITES  ORDRE APPARITION METAS

DELAI APPARITION METAS  MOIS

LOCALISATION METASTASES  POUMON  FOIE  OS  GANGLIONS  CERVEAU  AUTRE...

MSKCC

PRONOSTIC FRANCAIS



SERVICE D'UROLOGIE ET DE TRANSPLANTATION RENALE  
PR JJ RAMBEAUD, PR JL DESCOTES  
CHU DE GRENOBLE

NOM  PRENOM   
DATE DE NAISSANCE  AGE DECOUVERTE   
SEXE  CHIRURGIEN

NUMERO DOSSIER  COMMUNE DE NAISSANCE

? GO LISTE

EXPLOITABLE  
 Oui  Non

## TRAITEMENT

BIOPSIE  RESULTATS BIOPSIE

TRAITEMENT

DATE DE CHIRURGIE  VOIE D'ABORD

EMBOLISATION PREOPERATOIRE  SU  DUREE CLAMPAGE  MIN

CAVOTOMIE  GESTE CARDIAQUE ASSOCIE  CONVERSION

SURRENALECTOMIE  MARGES POSITIVES

COMPLICATION CHIR  COMPLICATION MED

DEBUT TRAITEMENT MEDICAL  1ÈRE LIGNE

NB DE CYCLES  MOTIF D'ARRET  REDUCTION POSOLOGIE

DEBUT 2E LIGNE  2ÈME LIGNE

NB DE CYCLES  MOTIF D'ARRET  REDUCTION POSOLOGIE

DEBUT 3E LIGNE  3ÈME LIGNE

NB DE CYCLES  MOTIF D'ARRET  REDUCTION POSOLOGIE



SERVICE D'UROLOGIE ET DE TRANSPLANTATION RENALE  
PR JJ RAMBEAUD, PR JL DESCOTES  
CHU DE GRENOBLE

NOM  PRENOM   
DATE DE NAISSANCE  AGE DECOUVERTE   
SEXE  CHIRURGIEN

NUMERO DOSSIER  COMMUNE DE NAISSANCE

EXPLOITABLE

Oui  Non

DEBUT 4E LIGNE  4EME LIGNE

NB DE CYCLES  MOTIF D'ARRET  REDUCTION POSOLOGIE

DEBUT 5E LIGNE  5EME LIGNE

NB DE CYCLES  MOTIF D'ARRET  REDUCTION POSOLOGIE

DATE REA OU CRYO

TDM CONTROLE



SERVICE D'UROLOGIE ET DE TRANSPLANTATION RENALE  
PR JJ RAMBEAUD, PR JL DESCOTES  
CHU DE GRENOBLE

NOM  PRENOM

DATE DE NAISSANCE  AGE DECOUVERTE

SEXE  CHIRURGIEN

NUMERO DOSSIER

COMMUNE DE NAISSANCE

EXPLOITABLE  
 Oui  Non

### ANATOMOPATHOLOGIE

TYPE TUMORAL  TAILLE MACRO  MM FURHMAN

THROMBUS VEINEUX  EMBOLS VASCULO-LYMPHATIQUES

GANGLIONS TOTAUX  GANGLIONS POSITIFS

MARGES MICRO  DISTANCE MARGE  MM

INVASION SURRENALE

MALIGNITE

TNM 2007

pT	pN	M	R
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

TNM 2009

pT	pN	M	R
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

CONTINGENT SARCOMATOIDE   % NECROSE TUMORALE   %

MULTI-CONTINGENTS

CONTINGENT PRINCIPAL  CONTINGENT SECONDAIRE



SERVICE D'UROLOGIE ET DE TRANSPLANTATION RENALE  
PR JJ RAMBEAUD, PR JL DESCOTES  
CHU DE GRENOBLE

NOM  PRENOM

DATE DE NAISSANCE  AGE DECOUVERTE

SEXE  CHIRURGIEN

NUMERO DOSSIER

COMMUNE DE NAISSANCE

EXPLOITABLE

Oui  Non

## SUIVI

DATE DE DERNIERE CONSULTATION  FOLLOW UP  MOIS

DATE DE DERNIER BILAN  CREATININE   $\mu$ MOL CLAIRANCE CREATININE

REMISSION

STABILITE

DECES  DATE DE DECES  MORTALITE SPECIFIQUE

RECHUTE LOCALE  DATE DE RECHUTE

MODE DE RECHUTE  LOCAL  REIN HOMOLATERAL  REIN CONTROLATERAL  AUTRE...

TRAITEMENT RECHUTE  DATE TRAITEMENT RECHUTE

SURVIE SANS RECHUTE  MOIS SURVIE POST RECHUTE  MOIS

PROGRESSION  DATE DE PROGRESSION

MODE DE PROGRESSION  POUMON  FOIE  OS  GANGLIONS  CERVEAU  AUTRE...

TRAITEMENT PROGRESSION

DATE TRAITEMENT PROGRESSION

SURVIE SANS PROGRESSION  MOIS SURVIE POST PROGRESSION  MOIS



SERVICE D'UROLOGIE ET DE TRANSPLANTATION RENALE  
PR JJ RAMBEAUD, PR JL DESCOTES  
CHU DE GRENOBLE

NOM  PRENOM

DATE DE NAISSANCE  AGE DECOUVERTE

SEXE  CHIRURGIEN

NUMERO DOSSIER

COMMUNE DE NAISSANCE

EXPLOITABLE

Oui  Non

## TUMOROTHEQUE

PRELEVEMENT TUMOROTHEQUE

NUMERO GLABO OU DIAMIC

K7

TUBE / ETAGE

BOITE

RACK

REMARQUE

CODE SNOMED

TYPE TUMORAL



SERVICE D'UROLOGIE ET DE TRANSPLANTATION RENALE  
PR JJ RAMBEAUD, PR JL DESCOTES  
CHU DE GRENOBLE

## Annexe 2 – Fiche d'information patient sur l'inclusion dans la base de données

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Vous êtes actuellement suivi(e) dans le cadre d'une tumeur sur le rein.

Nous effectuons un travail de recueil de données clinico-biologiques concernant les patients présentant une tumeur du rein afin d'établir une base de données. Cette base nous permet de faire des études observationnelles sur les tumeurs rénales.

Au cours de votre consultation et/ou de votre hospitalisation, un médecin recueillera les données concernant votre lésion rénale, vos antécédents et vos traitements.

**Ces informations médicales sont nécessaires pour l'analyse statistique de cette étude. Ce sont vos données médicales recueillies de manière habituelle lors une admission dans n'importe quel service hospitalier ou en consultation. Un traitement informatisé de ces dernières sera réalisé, sachant qu'aucune information n'est directement nominative, ce qui garantie une totale confidentialité et anonymisation de vos données.** Le secret médical sera respecté.

Aucune modification de votre prise en charge habituelle (traitements ou explorations) ne sera induite du fait de votre participation à cette enquête.

**Cette étude a reçu un avis favorable du Comité d'Ethique des Centres d'Investigation Clinique de l'Inter Région Rhône Alpes Auvergne en date du 26/09/2011 et une autorisation de la Commission Nationale Informatique et Libertés en date du 18/04/2011.**

**Vous garderez un droit d'accès, de vérification, de modification et d'opposition à tout moment sur les données enregistrées, conformément à la loi Informatique et Liberté du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n° 2004-801 du 6 août 2004. Vous pourrez exercer ce droit auprès du coordonnateur de l'étude, par l'intermédiaire du médecin de votre choix.**

V. ARNOUX  
Interne d'Urologie  
Pr JJ RAMBEAUD  
PU-PH, Chef de Service  
Service Urologie et Transplantation Rénale  
38043 GRENOBLE Cedex 09  
Tel: 04.76.76.59.70  
[varnoux@chu-grenoble.fr](mailto:varnoux@chu-grenoble.fr)

## Annexe 3 – Déclaration CNIL



### Récépissé de déclaration normale

Numéro de déclaration  
**1500484 v 0**

Monsieur ARNOUX Valentin  
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE  
GRENOBLE  
UROLOGIE ET TRANSPLANTATION RENALE  
CHU DE GRENOBLE  
38043 GRENOBLE CEDEX 9

Conformément à la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, modifiée en aout 2004,

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE GRENOBLE  
DIRECTION DE LA RECHERCHE CLINIQUE  
BP 217 PAVILLON ST EYNARD 38043 GRENOBLE CEDEX 9  
Tél : 0476767575 Fax :

A déclaré à la Commission Nationale de l'informatique et des libertés un traitement de données personnelles dont la finalité principale est :

CREATION D'UNE BASE DE DONNEES SUR LES TUMEURS DU REIN L'OBJECTIF PRIMAIRE EST LA CREATION D'UNE BASE DE DONNEES CLINICO-BIOLOGIQUE CONCERNANT LES PATIENTS PRESENTANT UNE TUMEUR DU REIN ET ADMIS AU CHU DE GRENOBLE. IL S'AGIT D'UNE ETUDE OBSERVATIONNELLE CHEZ LES PATIENTS ADMIS AU CHU ET PRESENTANT UNE TUMEUR DU REIN. TOUS LES ACTES SONT PRATIQUES ET LES PRODUITS UTILISES DE MANIERE HABITUELLE. LES PRELEVEMENTS REALISES CORRESPONDENT A CEUX COURAMMENT PRESCRITS CHEZ CE TYPE DE PATIENTS. LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE RELEVE DE LA PRATIQUE COURANTE.

La délivrance de ce récépissé atteste que vous avez effectué une déclaration de votre traitement à la CNIL et que votre dossier est formellement complet. Vous pouvez mettre en œuvre votre traitement. Cependant, la CNIL peut à tout moment vérifier, par courrier ou par la voie d'un contrôle sur place, que ce traitement respecte l'ensemble des dispositions de la loi du 6 janvier 1978 modifiée en 2004. En tout état de cause, vous êtes tenu de respecter les obligations prévues par la loi et notamment :

- 1) La définition et le respect de la finalité du traitement,
- 2) La pertinence des données traitées,
- 3) La conservation pendant une durée limitée des données,
- 4) La sécurité et la confidentialité des données,
- 5) Le respect des droits des intéressés : leur information sur leur droit d'accès, de rectification et d'opposition.

Pour plus de détails sur les obligations prévues par la loi « informatique et libertés », consultez le site internet de la CNIL : « [www.cnil.fr](http://www.cnil.fr) »

Fait à Paris, le 18 avril 2011

Par délégation de la commission

Alex Turk

8, rue Vivienne – CS30223 - 75083 Paris Cedex 02 Tél : 0153732222 Fax : 0153732200 Site : <http://www.cnil.fr>  
REPUBLIQUE FRANCAISE

## Annexe 4 – Accord Comité d’Ethique

### Comité d’Ethique des Centres d’Investigation Clinique de l’inter-région Rhône-Alpes-Auvergne

**Dr Christian Dualé**  
Chair  
Centre de Clermont-Ferrand  
IRB n°00005891  
cduale@chu-clermontferrand.fr  
Tél. 04.73.17.84.18  
Fax 04.73.17.84.12

**Dr Jean-Luc Cracowski**  
Chair  
Centre de Grenoble  
IRB n°00005821  
clo@chu-grenoble.fr  
Tél. 04 76 76 92 60  
Fax 04 76 76 92 62

**Dr Behrouz Kasaal**  
CIC Lyon  
bk@upcl.univ-lyon1.fr  
Tél. 04 72 35 72 31

**Pr Hervé Decousus**  
CIC Saint Etienne  
cic@chu-st-etienne.fr  
Tél. 04 72 12 08 26  
Fax 04 77 12 78 20



Clermont-Ferrand, le 28/09/2011

Chère Madame,

Nous vous prions de prendre connaissance de l'évaluation de votre projet présenté au Comité Technique du CIC en date du 26/09/2011. Cette décision a été rendue après revue de votre projet selon la loi Française sur la Recherche Biomédicale [1] et la déclaration de Déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale Mondiale [2].

[1] Chapitre Ier du titre II du livre Ier de la première partie du Code de la Santé Publique relatif aux recherches biomédicales.  
[2] Déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale Mondiale. Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains [<http://www.wma.net/epolicy/b3.htm>].

Avec nos sentiments les meilleurs.

Dr Christian DUALÉ, Médecin Délégué

Pr Claude DUBRAY, Médecin Coordonnateur

Date de la réunion	26/09/2011
N° IRB	5891
Membres du CT présents	Dualé C, Dubray C, Laclautre L, Merlin E, Ouchchane L, Pereira B, Ughetto S.
Membres du CT excusés	Aublet-Cuvelier B, Cano N, Petron D.
Expertise extérieure	
Titre du projet soumis	Base de données sur les tumeurs du rein.
Nom de l'investigateur principal	Arnoux V.
N° de dossier IRB	2011-13
Service	Service d'Urologie et Transplantation Rénale
CHU de rattachement	Grenoble
Autres destinataires du courrier	CECIC

## Annexe 5 – Consentement patient pour la Tumorothèque Rein

CHU DE GRENOBLE	<b>Département d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques</b>
	<b>Information au patient et vérification de l'absence d'opposition à l'utilisation des échantillons tumoraux à une autre fin médicale ou scientifique</b>
Date de diffusion :	Rédigé par : Jean Boutonnat
Version :	Vérifié par : Dominique Pasquier
Nombre de page :	Approuvé par : Jean-Jacques Rambeaud et Jean-Luc Descotes

**Nom du patient :** .....

Date de la remise de ce document au patient : .....

Responsable de la consultation : .....

Madame, Monsieur,

Lors de votre opération réalisée par le Dr ....., nous avons réalisé ou nous allons réaliser un prélèvement de votre maladie.

Ce prélèvement a servi ou va servir à établir le diagnostic de cette maladie et à adapter le traitement qui vous a été ou vous sera proposé.

Dans le cas où le prélèvement n'aurait pas été utilisé en totalité pour établir le diagnostic, nous conserverons l'échantillon restant.

Une partie de cet échantillon sera conservé pour une éventuelle utilisation ultérieure dans le cadre de votre traitement. Le lieu de conservation est au sein du Département d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques (DACP) du Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, dont la direction est assurée par le Pr E. Brambilla.

**Une autre partie pourra, sauf opposition de votre part, être utilisée pour la recherche médicale ou scientifique, dans le respect de la confidentialité et il en sera de même pour les résultats générés par les analyses.**

Aucun examen de vos caractéristiques génétiques ne sera réalisé sans votre consentement écrit. Vous pouvez à tout moment changer d'avis et revenir sur votre décision. Pour tout renseignement complémentaire ou opposition, vous pouvez contacter les personnes suivantes :

Docteur Jean Boutonnat, Maître de Conférence Universitaire et Praticien Hospitalier  
DACP, 7<sup>ème</sup> étage  
CHU - BP 217 – 38043 Grenoble Cedex 9  
Tél : 04 76 76 54 89

Docteur Dominique Pasquier, Maître de Conférence Universitaire et Praticien Hospitalier  
DACP, 6<sup>ème</sup> étage  
CHU - BP 217 – 38043 Grenoble Cedex 9  
Tél : 04 76 76 54 78

**Signature du patient** qui a reçu l'information,  
Précédée de la mention « lu et approuvé »

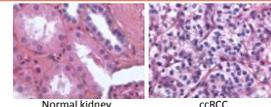
Conformément à la loi (art. 16-1 et 16-6 du Code civil), ce prélèvement ne pourra être cédé à titre commercial, ni donner lieu à une rémunération à votre bénéfice. Il pourra être utilisé pour des recherches effectuées en partenariat avec un ou plusieurs organismes publics ou privés.  
Les données médicales recueillies sur le prélèvement seront réunies sur un fichier informatique permettant leur traitement automatisé dans le cadre des recherches. Vous disposez à leur égard d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition conformément à la loi informatique et liberté (n° 78-17 du 6 janvier 1978).

## Novel biomarkers of interest in clear cell renal cell carcinomas

Anne Mc Leer Florin<sup>1,2,3</sup> and Odile Filhol<sup>2,4,5</sup>, Celine Tisseyre<sup>1,2,4,5</sup>, Jean Luc Descotes<sup>3</sup>, Jean Jacques Rambeaud<sup>3</sup>, Valentin Arnoux<sup>3</sup>, Dominique Pasquier<sup>2,3</sup>, Lamia Bensaadi<sup>3</sup>, Mathieu Laramas<sup>3</sup>, Claude Cochet<sup>2,4,5</sup> and Jean Boutonnat<sup>1,2,3</sup>.  
 1-UMR CNRS 5525 Institut Jean Roget ; 2-Université Joseph Fourier; 3-CHU de Grenoble ;  
 4-CEA, DSV, IRTSV, Laboratoire Transduction du signal; 5-INSERM, U873; Grenoble FRANCE  
 Phone: +33 (0)4 76 76 63 38 ; Fax : +33 (0)4 76 76 59 92 ; [Aflorin@chu-grenoble.fr](mailto:Aflorin@chu-grenoble.fr); [odile.filhol-cochet@cea.fr](mailto:odile.filhol-cochet@cea.fr).

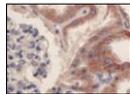
### Context

- Renal cell carcinomas account for 3.5% of all cancers
- 63,000 new cases and 26,000 deaths in Europe in 2006
- 70% of RCCs are clear cell renal cell carcinomas (ccRCC)
- Very heterogeneous disease, high risk of metastasis and relapse

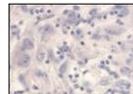


→ **urgent need to identify new prognostic and therapeutic biomarkers in ccRCC**

- In 90% of ccRCCs the tumor suppressor gene *VHL* is inactivated, leading to:



Normal kidney: immunolocalization of the VHL protein (pVHL)



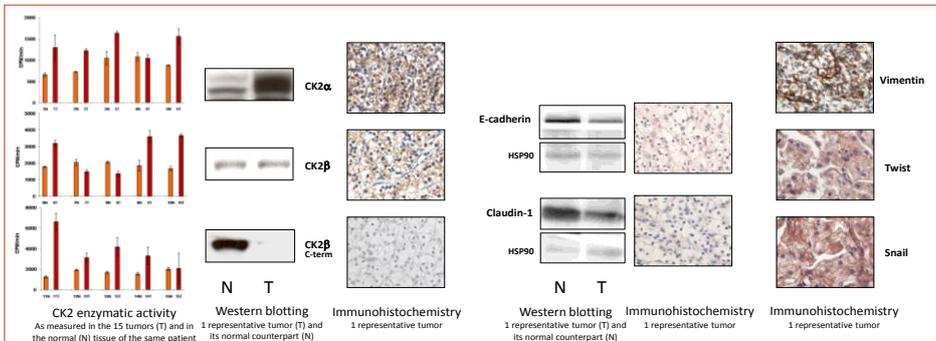
ccRCC: no pVHL detected by immunohistochemistry

- Resistance to apoptosis
- Stabilization of hypoxic factors (*HIF*), which are key factors in tumor angiogenesis
- Acquisition of a phenotype characteristic of tumor aggressiveness?

### Patients and methods

- 15 patient biopsies from the Grenoble University Hospital renal tumor bank (Urology Clinic, Pr JJ Rambeaud). Furhman grades from 1 to 4.
- CK2 enzymatic activity was measured by radioactive enzyme assay; detection of the quantity and localization of the target proteins by western blotting and immunohistochemistry.

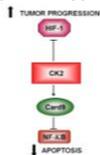
### Results



#### Acquisition of a phenotype characteristic of tumor aggressiveness

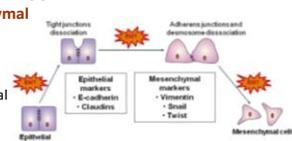
##### CK2 alterations

- Increased enzymatic activity
- Accumulation of the catalytic subunit CK2α
- Partial loss of the C-terminal portion of the regulatory CK2β subunit (β C-term antibody)



##### Epithelial to mesenchymal transition (EMT)

- Loss of epithelial markers
- Gain of mesenchymal markers



### Conclusion and perspectives

- The deregulation of one of the CK2 subunits can lead to alterations of cell plasticity in a primary tumour, and play a role in metastasis, confirming that this kinase is a promising new therapeutic target.
- EMT reversors, such as Histone Deacetylase Inhibitors (HDACis), administered alone or in combination with other therapeutic agents targeting pathways deregulated by *VHL* loss (PI3K-Akt-mTOR, VEGF, NF-KB,...) could target dedifferentiated tumour cells.
- Boumendjel A and McLeer-Florin A, Champelovier P, Peyrot V, Allegro D, Dima M, Souard F, Derouazi M, Toussaint B, Boutonnat J. A novel chalcone derivative which acts as a microtubule depolymerising agent and an inhibitor of P-gp and BCRP in in-vitro and in-vivo glioblastoma models. BMC Cancer. 2009 Jul 20;9:242.
- B. Gerby, A. Boumendjel, M. Blanc, P.P. Bringuier, P. Champelovier, A. Fortune, X. Ronot X, J. Boutonnat. 2-Arylidenedihydroindole-3-ones: design, synthesis, and biological activity on bladder carcinoma cell lines. Bioorg Med Chem 2007 Jan 1;17(1):208-13.
- Deshiere, A., This-Feuvre, N., Martel, V., Cochet, C., and Filhol, O. (2008). Protein kinase CK2 and cell polarity. Mol Cell Biochem 316, 107-113.



# XI. Références

---

- [1] <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/29-incidence-mortalite/38-ensemble-des-cancers/22-epidemiologie-des-cancers-en-france-metropolitaine-incidence-et-mortalite.html>.
- [2] Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *European urology*. 2011;60:615-21.
- [3] Decastro GJ, McKiernan JM. Epidemiology, clinical staging, and presentation of renal cell carcinoma. *The Urologic clinics of North America*. 2008;35:581-92; vi.
- [4] Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2006;176:2353-8.
- [5] McLaughlin JK, Lipworth L, Tarone RE. Epidemiologic aspects of renal cell carcinoma. *Seminars in oncology*. 2006;33:527-33.
- [6] Algaba F, Akaza H, Lopez-Beltran A, Martignoni G, Moch H, Montironi R, et al. Current pathology keys of renal cell carcinoma. *European urology*. 2011;60:634-43.
- [7] Bradley AJ, Lim YY, Singh FM. Imaging features, follow-up, and management of incidentally detected renal lesions. *Clinical radiology*. 2011;66:1129-39.
- [8] Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer treatment reviews*. 2008;34:193-205.
- [9] Mejean A, Lebret T. [Prise en charge of metastatic renal carcinoma]. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie*. 2008;18 Suppl 7:S298-308.
- [10] Moch H, Artibani W, Delahunt B, Ficarra V, Knuechel R, Montorsi F, et al. Reassessing the current UICC/AJCC TNM staging for renal cell carcinoma. *European urology*. 2009;56:636-43.
- [11] Kim SP, Alt AL, Weight CJ, Costello BA, Chevillet JC, Lohse C, et al. Independent validation of the 2010 American Joint Committee on Cancer TNM classification for renal cell carcinoma: results from a large, single institution cohort. *The Journal of urology*. 2011;185:2035-9.
- [12] Eggener S. TNM staging for renal cell carcinoma: time for a new method. *European urology*. 2010;58:517-9; discussion 9-21.
- [13] Maurin C. Kidney cancer treatments. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie*. 2010;20:799-801.
- [14] Patard JJ, Baumert H, Correas JM, Escudier B, Lang H, Long JA, et al. Recommendations Onco-Urology 2010: Kidney cancer. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie*. 2010;20 Suppl 4:S319-39.
- [15] Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *European urology*. 2010;58:398-406.
- [16] Volpe A, Cadeddu JA, Cestari A, Gill IS, Jewett MA, Joniau S, et al. Contemporary management of small renal masses. *European urology*. 2011;60:501-15.
- [17] Maurin C, Vidal F, Lechevallier E. What is the role of active surveillance for small renal masses?. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie*. 2011;21:895-900.

- [18] Beisland C, Hjelle KM, Reisaeter LA, Bostad L. Observation should be considered as an alternative in management of renal masses in older and comorbid patients. *European urology*. 2009;55:1419-27.
- [19] Audenet F, Roupret M, Mejean A. [Renal cell carcinoma and antiangiogenic agents: ongoing controversies are seeking answers for improvement of therapeutic management]. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie*. 2009;19:596-605.
- [20] Waalkes S, Kramer M, Herrmann TR, Schrader AJ, Kuczyk MA, Merseburger AS. Present state of target therapy for disseminated renal cell carcinoma. *Immunotherapy*. 2010;2:393-8.
- [21] de Reijke TM, Bellmunt J, van Poppel H, Marreaud S, Aapro M. EORTC-GU group expert opinion on metastatic renal cell cancer. *Eur J Cancer*. 2009;45:765-73.
- [22] Patel U, Sokhi H. Imaging in the follow-up of renal cell carcinoma. *AJR American journal of roentgenology*. 2012;198:1266-76.
- [23] Skolarikos A, Alivizatos G, Laguna P, de la Rosette J. A review on follow-up strategies for renal cell carcinoma after nephrectomy. *European urology*. 2007;51:1490-500; discussion 501.
- [24] Verine J, Pluvinage A, Bousquet G, Lehmann-Che J, de Bazelaire C, Soufir N, et al. Hereditary renal cancer syndromes: an update of a systematic review. *European urology*. 2010;58:701-10.
- [25] Shuch B, Singer EA, Bratslavsky G. The surgical approach to multifocal renal cancers: hereditary syndromes, ipsilateral multifocality, and bilateral tumors. *The Urologic clinics of North America*. 2012;39:133-48, v.
- [26] Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, Daniel L, Coulange C. Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses. *The Journal of urology*. 2004;171:1802-5.
- [27] Thuillier C, Long JA, Lapouge O, Pasquier D, Terrier N, Bocqueraz F, et al. Value of percutaneous biopsy for solid renal tumours less than 4 cm in diameter based on a series of 53 cases. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie*. 2008;18:435-9.
- [28] Remzi M, Marberger M. Renal tumor biopsies for evaluation of small renal tumors: why, in whom, and how? *European urology*. 2009;55:359-67.
- [29] Pahernik S, Roos F, Rohrig B, Wiesner C, Thuroff JW. Elective nephron sparing surgery for renal cell carcinoma larger than 4 cm. *The Journal of urology*. 2008;179:71-4; discussion 4.
- [30] Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *European urology*. 2011;59:543-52.
- [31] Antonelli A, Cozzoli A, Nicolai M, Zani D, Zanotelli T, Perucchini L, et al. Nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy in the treatment of intracapsular renal cell carcinoma up to 7cm. *European urology*. 2008;53:803-9.
- [32] Kunkle DA, Egleston BL, Uzzo RG. Excise, ablate or observe: the small renal mass dilemma--a meta-analysis and review. *The Journal of urology*. 2008;179:1227-33; discussion 33-4.
- [33] Thompson RH, Hill JR, Babayev Y, Cronin A, Kaag M, Kundu S, et al. Metastatic renal cell carcinoma risk according to tumor size. *The Journal of urology*. 2009;182:41-5.

- [34] Arroua F, Maurin C, Carcenac A, Ragni E, Rossi D, Bastide C. Role of surgery (cytoreductive nephrectomy and metastasectomy) in the management of metastatic renal cell carcinoma: a literature review. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie*. 2010;20:1175-83.
- [35] Russo P. Multi-modal treatment for metastatic renal cancer: the role of surgery. *World journal of urology*. 2010;28:295-301.
- [36] Russo P, O'Brien MF. Surgical intervention in patients with metastatic renal cancer: metastasectomy and cytoreductive nephrectomy. *The Urologic clinics of North America*. 2008;35:679-86; viii.
- [37] Oudard S, Cornu JN, Roupret M, Patard JJ. [Antiangiogenic treatment and kidney cancer: ongoing trials and future perspectives]. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie*. 2008;18 Suppl 4:S77-80.
- [38] [www.clinicaltrials.gov/](http://www.clinicaltrials.gov/).
- [39] Hutson TE. Targeted therapies for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: clinical evidence. *The oncologist*. 2011;16 Suppl 2:14-22.
- [40] Margulis V, Master VA, Cost NG, Leibovich BC, Joniau S, Kuczyk M, et al. International consultation on urologic diseases and the European Association of Urology international consultation on locally advanced renal cell carcinoma. *European urology*. 2011;60:673-83.
- [41] Descotes JL. Open partial nephrectomy techniques for cancer of the kidney. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie*. 2009;19:234-7.
- [42] Descotes JL, Doublet JD. Renal imaging and biopsy for diagnosis of renal masses. *Annales d'urologie*. 2006;40 Suppl 3:S86-90.
- [43] [www.filemaker.fr/](http://www.filemaker.fr/).
- [44] Mejean A, Correas JM, Escudier B, de Fromont M, Lang H, Long JA, et al. Kidney tumors. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie*. 2007;17:1101-44.
- [45] [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/).
- [46] [www.recherche-biomedicale.sante.gouv.fr/](http://www.recherche-biomedicale.sante.gouv.fr/).
- [47] [www.cnil.fr](http://www.cnil.fr).
- [48] Pascual D, Borque A. Epidemiology of kidney cancer. *Advances in urology*. 2008:782381.
- [49] Taccoen X, Valeri A, Descotes JL, Morin V, Stindel E, Doucet L, et al. Renal cell carcinoma in adults 40 years old or less: young age is an independent prognostic factor for cancer-specific survival. *European urology*. 2007;51:980-7.
- [50] Chambade D, Meria P, Tariel E, Verine J, De Kerviler E, Peraldi MN, et al. Nephron sparing surgery is a feasible and efficient treatment of T1a renal cell carcinoma in kidney transplant: a prospective series from a single center. *The Journal of urology*. 2008;180:2106-9.
- [51] Thompson RH, Kurta JM, Kaag M, Tickoo SK, Kundu S, Katz D, et al. Tumor size is associated with malignant potential in renal cell carcinoma cases. *The Journal of urology*. 2009;181:2033-6.
- [52] Palsdottir HB, Hardarson S, Petursdottir V, Jonsson A, Jonsson E, Sigurdsson MI, et al. Incidental detection of renal cell carcinoma is an independent prognostic marker: results of a long-term, whole population study. *The Journal of urology*. 2012;187:48-53.
- [53] Comperat E, Camparo P, Vieillefond A. [WHO classification 2004: tumors of the kidneys]. *Journal de radiologie*. 2006;87:1015-24.

- [54] Comperat EV, Vasiliu V, Ferlicot S, Camparo P, Sibony M, Vieillefond A. [Tumors of the kidneys: new entities]. *Annales de pathologie*. 2005;25:117-33.
- [55] Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2001;166:1611-23.
- [56] Mickisch G, Carballido J, Hellsten S, Schulze H, Mensink H. Guidelines on renal cell cancer. *European urology*. 2001;40:252-5.
- [57] Aron M, Gill IS. Minimally invasive nephron-sparing surgery (MINSS) for renal tumours. Part II: probe ablative therapy. *European urology*. 2007;51:348-57.
- [58] Miller DC, Ruterbusch J, Colt JS, Davis FG, Linehan WM, Chow WH, et al. Contemporary clinical epidemiology of renal cell carcinoma: insight from a population based case-control study. *The Journal of urology*. 2010;184:2254-8.
- [59] Lund L, Jacobsen J, Norgaard M, McLaughlin JK, Blot WJ, Borre M, et al. The prognostic impact of comorbidities on renal cancer, 1995 to 2006: a Danish population based study. *The Journal of urology*. 2009;182:35-40; discussion
- [60] Furniss D, Harnden P, Ali N, Royston P, Eisen T, Oliver RT, et al. Prognostic factors for renal cell carcinoma. *Cancer treatment reviews*. 2008;34:407-26.
- [61] Berger DA, Megwalu, II, Vlahiotis A, Radwan MH, Serrano MF, Humphrey PA, et al. Impact of comorbidity on overall survival in patients surgically treated for renal cell carcinoma. *Urology*. 2008;72:359-63.
- [62] Touijer K, Jacqmin D, Kavoussi LR, Montorsi F, Patard JJ, Rogers CG, et al. The expanding role of partial nephrectomy: a critical analysis of indications, results, and complications. *European urology*. 2010;57:214-22.
- [63] Cornelis F, Balageas P, Le Bras Y, Rigou G, Boutault JR, Bouzgarrou M, et al. Radiologically-guided thermal ablation of renal tumours. *Diagnostic and interventional imaging*. 2012;93:246-61.
- [64] Long JA, Neuzillet Y, Poissonnier L, Lang H, Paparel P, Escudier B, et al. [Do ablative treatments modify the management of kidney tumors in the elderly?]. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie*. 2009;19 Suppl 3:S116-23.
- [65] Aron M, Gill IS. Minimally invasive nephron-sparing surgery (MINSS) for renal tumours part I: laparoscopic partial nephrectomy. *European urology*. 2007;51:337-46; discussion 46-7.
- [66] Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Revue d'epidemiologie et de sante publique*. 2008;56:159-75.
- [67] Campbell SC, Novick AC, Belldegrun A, Blute ML, Chow GK, Derweesh IH, et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *The Journal of urology*. 2009;182:1271-9.
- [68] Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *The Journal of urology*. 2009;182:844-53.
- [69] Ficarra V, Novara G, Secco S, Macchi V, Porzionato A, De Caro R, et al. Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. *European urology*. 2009;56:786-93.
- [70] Hayn MH, Schwaab T, Underwood W, Kim HL. RENAL nephrometry score predicts surgical outcomes of laparoscopic partial nephrectomy. *BJU Int*.108:876-81.

- [71] Montag S, Waingankar N, Sadek MA, Rais-Bahrami S, Kavoussi LR, Vira MA. Reproducibility and fidelity of the R.e.N.a.L. Nephrometry score. *J Endourol.*25:1925-8.
- [72] Mottrie A, Schatteman P, De Wil P, De Troyer B, Novara G, Ficarra V. Validation of the preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) score in a robot-assisted partial nephrectomy series. *World journal of urology.*
- [73] Tyrirtzis SI, Papadoukakis S, Katafigiotis I, Adamakis I, Anastasiou I, Stravodimos KG, et al. Implementation and external validation of Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical (PADUA) score for predicting complications in 74 consecutive partial nephrectomies. *BJU Int.*
- [74] Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240:205-13.
- [75] Lane BR, Gill IS, Fergany AF, Larson BT, Campbell SC. Limited warm ischemia during elective partial nephrectomy has only a marginal impact on renal functional outcomes. *The Journal of urology.*185:1598-603.
- [76] Hallan S, Asberg A, Lindberg M, Johnsen H. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am J Kidney Dis.* 2004;44:84-93.
- [77] Simhan J, Smaldone MC, Tsai KJ, Canter DJ, Li T, Kutikov A, et al. Objective measures of renal mass anatomic complexity predict rates of major complications following partial nephrectomy. *European urology.*60:724-30.
- [78] Okhunov Z, Rais-Bahrami S, George AK, Waingankar N, Duty B, Montag S, et al. The comparison of three renal tumor scoring systems: C-index, p.a.d.u.a., and R.e.N.a.L. Nephrometry scores. *J Endourol.*25:1921-4.
- [79] Hew MN, Baseskioglu B, Barwari K, Axwijk PH, Can C, Horenblas S, et al. Critical appraisal of the PADUA classification and assessment of the R.E.N.A.L. nephrometry score in patients undergoing partial nephrectomy. *The Journal of urology.*186:42-6.
- [80] Galvin DJ, Savage CJ, Adamy A, Kaag M, O'Brien MF, Kallungal G, et al. Intraoperative conversion from partial to radical nephrectomy at a single institution from 2003 to 2008. *The Journal of urology.*185:1204-9.
- [81] Porpiglia F, Volpe A, Billia M, Scarpa RM. Laparoscopic versus open partial nephrectomy: analysis of the current literature. *European urology.* 2008;53:732-42; discussion 42-3.
- [82] Ficarra V, Bhayani S, Porter J, Buffi N, Lee R, Cestari A, et al. Predictors of Warm Ischemia Time and Perioperative Complications in a Multicenter, International Series of Robot-Assisted Partial Nephrectomy. *European urology.*
- [83] Godoy G, Ramanathan V, Kanofsky JA, O'Malley RL, Tareen BU, Taneja SS, et al. Effect of warm ischemia time during laparoscopic partial nephrectomy on early postoperative glomerular filtration rate. *The Journal of urology.* 2009;181:2438-43; discussion 43-5.
- [84] Thompson RH, Lane BR, Lohse CM, Leibovich BC, Fergany A, Frank I, et al. Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy. *European urology.*58:340-5.
- [85] Becker F, Siemer S, Humke U, Hack M, Ziegler M, Stockle M. Elective nephron sparing surgery should become standard treatment for small unilateral renal cell carcinoma: Long-term survival data of 216 patients. *European urology.* 2006;49:308-13.
- [86] Marshall FF, Stewart AK, Menck HR. The National Cancer Data Base: report on kidney cancers. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer.* 1997;80:2167-74.

- [87] Linehan WM, Grubb RL, Coleman JA, Zbar B, Walther MM. The genetic basis of cancer of kidney cancer: implications for gene-specific clinical management. *BJU Int.* 2005;95 Suppl 2:2-7.
- [88] Patel MI, Simmons R, Kattan MW, Motzer RJ, Reuter VE, Russo P. Long-term follow-up of bilateral sporadic renal tumors. *Urology.* 2003;61:921-5.
- [89] Boorjian SA, Crispen PL, Lohse CM, Leibovich BC, Blute ML. The impact of temporal presentation on clinical and pathological outcomes for patients with sporadic bilateral renal masses. *European urology.* 2008;54:855-63.
- [90] Grimaldi G, Reuter V, Russo P. Bilateral non-familial renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 1998;5:548-52.
- [91] Hintzy MC, Hupertan V, Larousserie F, Chretien Y, Thiounn N, Dufour B, et al. [Sporadic bilateral kidney tumour: practical approach and place of conservative surgery]. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie.* 2006;16:134-8.
- [92] Becker F, Siemer S, Tzavaras A, Suttmann H, Stoeckle M. Long-term survival in bilateral renal cell carcinoma: a retrospective single-institutional analysis of 101 patients after surgical treatment. *Urology.* 2008;72:349-53.
- [93] Zincke H, Swanson SK. Bilateral renal cell carcinoma: influence of synchronous and asynchronous occurrence on patient survival. *The Journal of urology.* 1982;128:913-5.
- [94] Patel AR, Lee BH, Campbell SC, Zhou M, Fergany AF. Bilateral synchronous sporadic renal tumors: pathologic concordance and clinical implications. *Urology.* 78:1095-9.
- [95] Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, Daniel L, Nahon O, Coulange C. Follow-up of renal oncocytoma diagnosed by percutaneous tumor biopsy. *Urology.* 2005;66:1181-5.
- [96] Kunkle DA, Uzzo RG. Cryoablation or radiofrequency ablation of the small renal mass : a meta-analysis. *Cancer.* 2008;113:2671-80.
- [97] Klatte T, Wunderlich H, Patard JJ, Kleid MD, Lam JS, Junker K, et al. Clinicopathological features and prognosis of synchronous bilateral renal cell carcinoma: an international multicentre experience. *BJU Int.* 2007;100:21-5.
- [98] Klatte T, Patard JJ, Wunderlich H, Goel RH, Lam JS, Junker K, et al. Metachronous bilateral renal cell carcinoma: risk assessment, prognosis and relevance of the primary-free interval. *The Journal of urology.* 2007;177:2081-6; discussion 6-7.
- [99] Patard JJ, Pantuck AJ, Crepel M, Lam JS, Bellec L, Albouy B, et al. Morbidity and clinical outcome of nephron-sparing surgery in relation to tumour size and indication. *European urology.* 2007;52:148-54.
- [100] de la Torre RA, Bachman SL, Wheeler AA, Bartow KN, Scott JS. Hemostasis and hemostatic agents in minimally invasive surgery. *Surgery.* 2007;142:S39-45.
- [101] Richter F, Schnorr D, Deger S, Trk I, Roigas J, Wille A, et al. Improvement of hemostasis in open and laparoscopically performed partial nephrectomy using a gelatin matrix-thrombin tissue sealant (FloSeal). *Urology.* 2003;61:73-7.
- [102] User HM, Nadler RB. Applications of FloSeal in nephron-sparing surgery. *Urology.* 2003;62:342-3.
- [103] Bak JB, Singh A, Shekarriz B. Use of gelatin matrix thrombin tissue sealant as an effective hemostatic agent during laparoscopic partial nephrectomy. *The Journal of urology.* 2004;171:780-2.
- [104] Gill IS, Ramani AP, Spaliviero M, Xu M, Finelli A, Kaouk JH, et al. Improved hemostasis during laparoscopic partial nephrectomy using gelatin matrix thrombin sealant. *Urology.* 2005;65:463-6.

- [105] Hidas G, Kastin A, Mullerad M, Shental J, Moskovitz B, Nativ O. Sutureless nephron-sparing surgery: use of albumin glutaraldehyde tissue adhesive (BioGlue). *Urology*. 2006;67:697-700; discussion
- [106] Johnston WK, 3rd, Kelel KM, Hollenbeck BK, Daignault S, Wolf JS, Jr. Acute integrity of closure for partial nephrectomy: comparison of 7 agents in a hypertensive porcine model. *The Journal of urology*. 2006;175:2307-11.
- [107] Nadler RB, Loeb S, Rubenstein RA, Vardi IY. Use of BioGlue in laparoscopic partial nephrectomy. *Urology*. 2006;68:416-8.
- [108] Breda A, Stepanian SV, Lam JS, Liao JC, Gill IS, Colombo JR, et al. Use of haemostatic agents and glues during laparoscopic partial nephrectomy: a multi-institutional survey from the United States and Europe of 1347 cases. *European urology*. 2007;52:798-803.
- [109] Siemer S, Lahme S, Altziebler S, Machtens S, Strohmaier W, Wechsel HW, et al. Efficacy and safety of TachoSil as haemostatic treatment versus standard suturing in kidney tumour resection: a randomised prospective study. *European urology*. 2007;52:1156-63.
- [110] Pick DL, Kolla SB, Mucksavage P, Louie MK, Sountoulides P, Kaufmann O, et al. Sprayed fibrin sealant as the sole hemostatic agent for porcine laparoscopic partial nephrectomy. *The Journal of urology*. 2011;185:291-7.
- [111] Klingler CH, Remzi M, Marberger M, Janetschek G. Haemostasis in laparoscopy. *European urology*. 2006;50:948-56; discussion 56-7.
- [112] Baumert H, Ballaro A, Shah N, Mansouri D, Zafar N, Molinie V, et al. Reducing warm ischaemia time during laparoscopic partial nephrectomy: a prospective comparison of two renal closure techniques. *European urology*. 2007;52:1164-9.
- [113] Porpiglia F, Volpe A, Billia M, Renard J, Scarpa RM. Assessment of risk factors for complications of laparoscopic partial nephrectomy. *European urology*. 2008;53:590-6.
- [114] Marszalek M, Carini M, Chlosta P, Jeschke K, Kirkali Z, Knuchel R, et al. Positive surgical margins after nephron-sparing surgery. *European urology*. 2012;61:757-63.
- [115] Sterrett SP, Nakada SY, Wingo MS, Williams SK, Leveillee RJ. Renal thermal ablative therapy. *The Urologic clinics of North America*. 2008;35:397-414, viii.
- [116] Lui KW, Gervais DA, Arellano RA, Mueller PR. Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma. *Clinical radiology*. 2003;58:905-13.
- [117] Van Poppel H, Becker F, Cadeddu JA, Gill IS, Janetschek G, Jewett MA, et al. Treatment of localised renal cell carcinoma. *European urology*. 2011;60:662-72.
- [118] Lucas SM, Stern JM, Adibi M, Zeltser IS, Cadeddu JA, Raj GV. Renal function outcomes in patients treated for renal masses smaller than 4 cm by ablative and extirpative techniques. *The Journal of urology*. 2008;179:75-9; discussion 9-80.
- [119] Hoffmann RT, Jakobs TF, Kubisch CH, Trumm C, Weber C, Siebels M, et al. Renal cell carcinoma in patients with a solitary kidney after nephrectomy treated with radiofrequency ablation: mid term results. *European journal of radiology*. 2010;73:652-6.
- [120] Mitchell CR, Atwell TD, Weisbrod AJ, Lohse CM, Boorjian SA, Leibovich BC, et al. Renal function outcomes in patients treated with partial nephrectomy versus percutaneous ablation for renal tumors in a solitary kidney. *The Journal of urology*. 2011;186:1786-90.
- [121] Olweny EO, Park SK, Tan YK, Best SL, Trimmer C, Cadeddu JA. Radiofrequency ablation versus partial nephrectomy in patients with solitary clinical t1a renal cell carcinoma: comparable oncologic outcomes at a minimum of 5 years of follow-up. *European urology*. 2012;61:1156-61.

- [122] Mylona S, Kokkinaki A, Pomoni M, Galani P, Ntai S, Thanos L. Percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinomas in patients with solitary kidney: 6 years experience. *European journal of radiology*. 2009;69:351-6.
- [123] Atwell TD, Carter RE, Schmit GD, Carr CM, Boorjian SA, Curry TB, et al. Complications following 573 percutaneous renal radiofrequency and cryoablation procedures. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2012;23:48-54.
- [124] Pasticier G, Timsit MO, Badet L, De La Torre Abril L, Halila M, Fassi Fehri H, et al. Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: detailed analysis of complications over a 15-year period. *European urology*. 2006;49:485-90.
- [125] Guillotreau J, Haber GP, Autorino R, Miocinovic R, Hillyer S, Hernandez A, et al. Robotic partial nephrectomy versus laparoscopic cryoablation for the small renal mass. *European urology*. 2012;61:899-904.
- [126] Armah HB, Parwani AV. Xp11.2 translocation renal cell carcinoma. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2010;134:124-9.
- [127] Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R, Kirkali Z. 2004 WHO classification of the renal tumors of the adults. *European urology*. 2006;49:798-805.
- [128] Sibony M, Vieillefond A. Non clear cell renal cell carcinoma. 2008 update in renal tumor pathology. *Annales de pathologie*. 2008;28:381-401.
- [129] Argani P, Olgac S, Tickoo SK, Goldfischer M, Moch H, Chan DY, et al. Xp11 translocation renal cell carcinoma in adults: expanded clinical, pathologic, and genetic spectrum. *The American journal of surgical pathology*. 2007;31:1149-60.
- [130] Neuzillet Y, Rioux-Leclercq N, Escudier B. Update on the different histological types of renal cell carcinoma and their specific treatment. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie*. 2011;21 Suppl 2:S23-6.
- [131] Lopez-Beltran A, Carrasco JC, Cheng L, Scarpelli M, Kirkali Z, Montironi R. 2009 update on the classification of renal epithelial tumors in adults. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2009;16:432-43.
- [132] Armah HB, Parwani AV. Renal cell carcinoma in a 33-year-old male with an unusual morphology and an aggressive clinical course: possible Xp11.2 translocation. *Pathology*. 2008;40:306-8.
- [133] Hung CC, Pan CC, Lin CC, Lin AT, Chen KK, Chang YH. XP11.2 translocation renal cell carcinoma: clinical experience of Taipei Veterans General Hospital. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMSA*. 2011;74:500-4.
- [134] Komai Y, Fujiwara M, Fujii Y, Mukai H, Yonese J, Kawakami S, et al. Adult Xp11 translocation renal cell carcinoma diagnosed by cytogenetics and immunohistochemistry. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2009;15:1170-6.
- [135] LaGrange CA, Lele SM, Strup SE. Renal cell carcinoma associated with TFE3 gene fusion in an elderly woman. *Urology*. 2007;70:590 e11-2.
- [136] Camparo P, Vasiliu V, Molinie V, Couturier J, Dykema KJ, Petillo D, et al. Renal translocation carcinomas: clinicopathologic, immunohistochemical, and gene expression profiling analysis of 31 cases with a review of the literature. *The American journal of surgical pathology*. 2008;32:656-70.
- [137] Hintzy MC, Camparo P, Vasiliu V, Peyromaure M, Vieillefond A. [Renal carcinoma associated with MiTF/TFE translocation: report of six cases in young adults]. *Progres en*

urologie : journal de l'Association française d'urologie et de la Société française d'urologie. 2008;18:275-80.

[138] Suzigan S, Drut R, Faria P, Argani P, De Marzo AM, Barbosa RN, et al. Xp11 translocation carcinoma of the kidney presenting with multilocular cystic renal cell carcinoma-like features. *International journal of surgical pathology*. 2007;15:199-203.

[139] Malouf GG, Camparo P, Oudard S, Schleiermacher G, Theodore C, Rustine A, et al. Targeted agents in metastatic Xp11 translocation/TFE3 gene fusion renal cell carcinoma (RCC): a report from the Juvenile RCC Network. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010;21:1834-8.

[140] Choueiri TK, Lim ZD, Hirsch MS, Tamboli P, Jonasch E, McDermott DF, et al. Vascular endothelial growth factor-targeted therapy for the treatment of adult metastatic Xp11.2 translocation renal cell carcinoma. *Cancer*. 2010;116:5219-25.

[141] Choueiri TK, Mosquera JM, Hirsch MS. A case of adult metastatic Xp11 translocation renal cell carcinoma treated successfully with sunitinib. *Clinical genitourinary cancer*. 2009;7:E93-4.

[142] Qiu R, Bing G, Zhou XJ. Xp11.2 Translocation renal cell carcinomas have a poorer prognosis than non-Xp11.2 translocation carcinomas in children and young adults: a meta-analysis. *International journal of surgical pathology*. 2010;18:458-64.



## **Serment d'Hippocrate**

***En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples  
et devant l'effigie d'Hippocrate,***

***Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité  
dans l'exercice de la Médecine.***

***Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un  
salaire au dessus de mon travail.***

***Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.***

***Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y  
passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne  
servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.***

***Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de  
race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon  
devoir et mon patient.***

***Je garderai le respect absolu de la vie humaine.***

***Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes  
connaissances médicales contre les lois de l'humanité.***

***Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs  
enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.***

***Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes  
promesses.***

***Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y  
manque.***